

# Virusinfektionen der Atemwege des Pferdes – Ätiologie, Epidemiologie, Klinik und Immunpräventive – Teil 2: Equine Adenoviren, Equine Rhinitis A- und B Viren, Säugerreoviren und Parainfluenza 3-Virus

Peter Thein

## Zusammenfassung

An der polyfaktoriellen Ätiopathogenese der Atemwegserkrankungen des Pferdes sind auch Einflüsse aus Stress und Umwelt kausal beteiligt, die die Abwehrleistungen des Respirationstraktes tangieren und/oder direkt schädigen. Sie geben vermehrt verschiedensten Mikroorganismen mit unterschiedlicher Virulenz und Pathogenität die Chance der Haftung, Vermehrung und zur Krankheit führenden Zellschädigung. Auf der Virusseite spielen hierbei – neben den primär pathogenen Erregern – speziell solche eine Rolle, die zwar von sekundärer Pathogenität, jedoch weltweit unter den Pferdepopulationen verbreitet sind und von denen einige über das Potential von Zoonoseerregern verfügen. Bei den international diesbezüglich unzureichenden diagnostischen Aktivitäten bleiben die meisten infektiösen Ursachen der Atemwegserkrankungen des Pferdes ungeklärt. Somit liegt über diesen, an erster Stelle der internistischen Krankheiten des Pferdes stehenden Krankheitskomplex, zu wenig abgesichertes, ätiopathogenetisches Wissen vor. Zu den Viren der genannten Kategorie, die international ursächlich als atemwegsrelevant bestätigt sind, gehören die Equinen Adenoviren, Equine Rhinitis A- und B-Viren sowie Säugerreoviren und das Parainfluenza 3-Virus. Diese Erreger spielen eine ätiologisch nicht zu unterschätzende Rolle am Zustandekommen von Erkrankungen der Pferde, speziell als infektiöse Faktoren innerhalb der komplexen Ätiologie der Faktorenerkrankungen des Atemweges. Die meisten von ihnen sind ubiquitär nicht nur in der Pferdepopulation, sondern z. T. auch, auf Grund ihres weites Wirtsspektrums, bei weiteren Säugerspezies, incl. dem Menschen nachweisbar. Als Beitrag zur Problematik der meist undiagnostiziert bleibenden Infektionen als Ursache von Atemwegserkrankungen der Pferde werden die genannten Viren im Kontext zu den dazu vorliegenden Daten zur Epidemiologie, Pathogenese, Klinik und Immunantwort vorgestellt. Gegen keinen dieser Erreger existiert eine Schutzimpfung. Zur Prävention dieser Infektionen und ihren klinischen Konsequenzen gehört neben Aktivitäten zur Optimierung von Haltung und Nutzung der Pferde vermehrt auch die gezielte, mikrobiologische Diagnostik als Basis für die Klärung der polyfaktoriellen Ätiopathogenese der Atemwegserkrankungen und Maßnahmen zu deren Eingrenzung.

**Schlüsselwörter:** Abwehrleistungen des Atemweges / infektionsbegünstigende Faktoren / Equine Adenoviren / Equine Rhinitis A- und B-Viren / Säugerreoviren / Parainfluenza 3-Virus / Epidemiologie / Pathogenese / klinische Manifestation / Immunantwort / Diagnostik

## Virusinfections of the respiratory tract in horses – etiology, epidemiology, clinical manifestation, immune response and defense – Part 2: Equine adenoviruses, Equine rhinitis A and B viruses, Mammalian reoviruses and Parainfluenza Virus type 3

The respiratory system of the horse is daily affected by a multiplicity of non infectious as well as infectious and allergenic agents/substances. The inhaled air may contain potentially noxious agents, including inorganic and organic dusts, endotoxins, allergens, and infectious agents. The latter comprise viruses with different pathogenicity and virulence. Especially supported by non infectious, noxious agents out of the environment of the affected horses these viruses can damage or destroy the respiratory defense mechanism. Most of the airway diseases of horses therefore are of multifactorial etiopathogenesis. Among this the Equine Adenoviruses, Equine Rhinitis A- and B viruses, Mammalian Reoviruses and Parainfluenza-virus type 3 play a mainly undiagnosed and/or underestimated part. They have the potential to infect horses with the consequence of the respiratory tract disease, and are worldwide present within the investigated horse populations. Because of their wide range of susceptible hosts few of them belong to viruses which can cause zoonoses. Most of the viruses under discussion can develop their pathogenic potential especially by support through non infectious, immunocompromising factors. In contrast to Equine Influenza A Viruses and/or Equine Herpesviruses the a.m. viruses were only sporadically investigated and diagnosed – despite their presence, etiological potential and possible pathogenicity for horses. Therefore the epidemiology, clinical manifestations and immune responses are presented in order to attempt to give an overview on the broad spectrum of equine respiratory viruses. In order to identify the respiratory viruses, their epidemiological surveillance and etiological capacity more routine diagnosis using specific and sensitive assays is necessary.

**Keywords:** Defense mechanism of the respiratory system / infectious and non infectious / noxious agents / Equine Adenoviruses / Equine Rhinitis A- and B viruses / Mammalian Reoviruses / Parainfluenza virus type 3 / epidemiology / pathogenesis / clinical manifestation / immune response / diagnostic

## Einleitung

Die international hohe Inzidenz klinisch manifester Atemwegserkrankungen der Pferdepopulationen lässt sich ätiopathogenetisch generell auf infektiöse und nicht infektiöse Ursachen zurückführen. Infektionsbegünstigend wirken, speziell unter den Bedingungen derzeit moderner bis Intensivpferdehaltung, Umwelteinflüsse mit den daraus resultierenden, die

physiologischen Abwehrmöglichkeiten des Respirationstraktes belastenden Konsequenzen. Haltungs- wie nutzungsbedingt resultieren daraus höhere Manifestationsraten durch Infektionen auch mit zwar potentiell atemwegsrelevanten, jedoch sekundär pathogenen Viren. Über deren tatsächliche Beteiligung am Infektionsgeschehen ist international wenig bekannt, da sie nur selten und somit sporadisch in die mikrobiologi-

sche Diagnostik unter Einsatz erregerspezifischer und damit relevanter Untersuchungstechniken einbezogen werden. Vertreter dieser Virusgruppen, die auch in Deutschland heimisch sind, werden im Folgenden besprochen.

### Abwehrfunktionen des Atemweges.

Inhalation und Exhalation stellen den Hauptübertragungsweg pathogener Substanzen bei Pferden dar; darauf sind die Bedingungen ihrer Atemwege physiologisch wie immunologisch eingestellt. Man muss sich vergegenwärtigen, dass die Gesamtoberfläche der Pferdelerde ca. 2000 m<sup>2</sup> beträgt und dass das Pferd pro Tag ca. 100 000 Liter Luft einatmet, die, je nach Hygienestandard seiner Umgebung, angereichert ist mit organischen wie anorganischen, potentiell krankmachenden Substanzen (Dixon und McGorum 1997). Die inhalede Luft mit ihren Inhaltsstoffen tritt in der Lunge in intensiven Kontakt mit deren Gefäßsystem, von dem sie nur durch die zarte Alveolarmembran getrennt ist. Partikelgrößen bis <0,5 Mikrometer werden in der Lungenschleimhaut abgelagert, größere Partikel (>1 Mikrometer) werden vom gesunden oberen Atemweg und dessen physikalisch-chemischen, ebenso wie immunologisch wirksamen Abwehrvorrichtungen zurückgehalten. Auf diese Art und Weise ist der gesamte Atemweg des Pferdes dafür ausgestattet, sowohl lokale wie systemische Infektionen abzuwehren, sofern seine antigenspezifischen wie -unspezifischen Abwehrleistungen physiologisch funktionieren. Diese Funktionen werden relativ rasch überfordert durch nicht pferdegemäße Haltungsbedingungen, mit den daraus resultierenden, permanenten Belastungen des Atemweges z. B. durch ein zu hohes Angebot an Stäuben, Schadgasen, infektiösen Partikeln, Allergenen usw. sowie Stresssituationen in Verbindung mit die Abwehrleistungen auch des Atemweges reduzierenden, endo- wie exogenen Einflüssen. Durch diese werden primär sowohl die unspezifisch, nicht immunologisch wirkenden, angeborenen Schutzmechanismen als danach auch die immunologisch, antigenspezifisch arbeitenden in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Zu ersteren gehört die physikalisch (mechanisch) wirkende Barriere der Schleimhaut im oberen Atemweg mit dem mucocillären Transport inhalierter Partikel und deren nüsternwärts gerichteter Eliminierung sowie die vergleichbare Funktion des Hustens. Unterstützt wird dies durch den Gehalt von Stickoxyd (NO) z. B. auf den Schleimhäuten und in den Nasennebenhöhlen mit entzündungshemmender Wirkung und als Radikalfänger mit der Fähigkeit, inhalede Substanzen zu inaktivieren, des weiteren durch den Gehalt von Glykoproteinen, wie Transferrin und Lactoferrin im gesamten Atemweg, die in Konkurrenz zu dem Eisenbedarf von Bakterien protektiv wirken und den Lungenmakrophagen und neutrophilen Leukozyten, die sowohl eine Erregereliminierung über Phagozytose als auch über Aufarbeitung und Präsentation von Antigenen an die ortsständigen T- Helferzellen des Immunsystems bewirken. Von Jakob (1981) ist dazu beschrieben, dass die durch eine Virusinfektion gestörte Funktion der Alveolarmakrophagen auch die systemische Immunität negativ beeinflussen kann. Die Grundlage dafür ist in der Zerstörung von Makrophagen durch sensibilisierte, lymphoide Effektorzellen zu sehen, was auch die Grundlage für die den meisten Virusinfektionen des Atemweges nachfolgenden, bakteriellen Sekun-

därinfektionen sein kann. Zusätzlich wirken, verteilt über den gesamten Atemweg, die immunologisch aktiven Anteile der Atemwegsschleimhaut bei der antigen- und allergenspezifischen Aufbereitung und funktionellen Eliminierung inhalierter organischer und anorganischer Partikel, Mikroorganismen, Allergene, Pilzsporen.

Die immunologisch wirkende Barriere übernimmt sowohl komplexe zelluläre wie humorale Funktionen, um dem jeweiligen pathogenen Potential inhalierter Mikroorganismen die entsprechende, antigenspezifische Abwehrleistung entgegen zu bringen. Diese besteht aus multiplen und komplexen Interaktionen zwischen dem Set der kompetenten Immunzellen und einer Vielzahl löslicher Faktoren wie aktiviertem Komplement, Cytokinen, wie Interleukinen, Peptiden, Antikörpern. Daran beteiligt ist die Schleimhautbarriere, das Lymphgewebe der Schleimhäute des gesamten Atemweges mit Immunglobulin produzierenden Zellen, dadurch sezerniertes, lokales, sekretorisches IgA, ortsständige Makrophagen, Immunozyten wie neutrophile Granulozyten (Clarke et al. 1987, Robertson and Rooney 1997).

Unterschiede in Struktur und Pathogenese der infizierenden Mikroorganismen bedingen differente Reaktionen der lokalen und/oder systemischen Immunität. Zwischen beiden Systemen muss postinfektionell keine Korrelation bestehen (Galan und Timoney 1985, Timoney und Egger 1985). Speziell die genannten, immunologischen Abwehrfunktionen treten nach Inhalationsinfektionen mit vermehrungsfähigen Mikroorganismen in vollem Umfang in Kraft. Diese besonders wichtige, ortsständige, antigenspezifische Abwehr ist nach parenteraler Applikation von Impfstoffen gegen z. B. Atemwegsviren nicht induzierbar, dies ist ein Teil der Ursachen der begrenzten Wirksamkeit derartiger Vakzinen. Die funktionelle Einheit aller genannten Faktoren bewirkt die Immunmodulation und reagiert stufenweise entsprechend der geforderten Abwehrleistung, inklusive der Induktion des notwendigen, lebenserhaltenden, immunologischen Gedächtnisses im Falle der systemischen Immunität. Hierbei wird über eine clonale Expansion spezifischer Lymphozyten infolge Reaktion auf die Stimulation durch eine definierte, antigene Determinante (Epitop), die schon einmal von diesen Lymphozyten erkannt worden war, die sofortige Induktion vor allem der humoralen Abwehr gegenüber diesem Epitop eingeleitet. Ausgenommen davon ist die Immunreaktion des lokal im Atemweg gebildeten, sekretorischen IgA. Gegenüber diesem Immunglobulin wird kein immunologisches Gedächtnis aufgebaut und folglich gibt es auch keine sofort zum Immunschutz befähigte Boosterreaktion.

Die lokalen antigenunspezifischen wie -spezifischen Abwehrleistungen des Atemweges sind – neben denen der entsprechenden, systemischen Leistungen – unverzichtbar bei der Abwehr von Infektionen und Invasionen. Alle können in ihrer Funktion durch endogene, wie z.B. angeborene Immundefizienzen, ebenso wie durch exogene, z.B. stressinduzierte Faktoren und altersbedingte Veränderungen soweit gestört werden, dass ihre Leistung nicht mehr genügt, um im notwendigen Umfang Infektionen/Invasionen zu erkennen und zu eliminieren und damit die klinische Manifestation zu verhindern. Ein Überangebot an atemwegsschädigenden Umwelteinflüssen z.B. aus unhygienischer Stallhaltung mit viel Staub, Schadgas, Pilzsporen usw. allein genügt schon, ansonsten

inapparent verlaufende Virusinfektionen in die manifeste Form konvertieren zu lassen; ihr Dauereinfluss ist der Beginn chronischer, pathologischer Veränderungen des gesamten Atemweges mit entsprechender LeistungseinbuÙe der betroffenen Pferde (Clarke et al. 1987). In der Praxis bedeutet dies, dass vorgegebene, infektionsbegünstigende Faktoren, denen die betroffenen Pferde ausgesetzt sind, einen wichtigen Anteil beim Zustandekommen von Erkrankungen der Atemwege übernehmen. Als solche sind sie zu definieren und in die Präventive dieser sog. Faktorenerkrankungen einzubeziehen.

Die Möglichkeit dieser Einflussnahme sei am Beispiel der immunologisch wie mechanisch tätigen Zellen des Atemweges der Pferde dargestellt. Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen befinden sich im Epithel des gesamten Atemweges, besonders im Interstitium, aber auch direkt im Lumen der luftführenden Anteile. Besonders hier sind sie von Wichtigkeit, um mit inhalierten Infektionserregern sofort in Kontakt treten zu können und ihre diversen Abwehrleistungen zu induzieren. Insbesondere den Makrophagen mit ihrer Fähigkeit, eine Vielzahl für die direkte und indirekte Abwehr von Infektionserregern und die Regulierung der Immunreaktion erforderlichen Substanzen, Faktoren zu sezernieren, kommt besondere Bedeutung zu. Zu den Produkten dieser Zellen zählen Chemotaxisfaktoren, Interleukine, diverse Zytokine, Plättchen aktivierender Faktor, Tumornekrosefaktor u.v.a.m.. Die meisten dieser Produkte sind bei der Regulierung der Immunantwort von Bedeutung. Phagozytierende Makrophagen wie dendritische Zellen der Lymphozytenreihe können aufgenommene Antigen in Peptidfragmente prozessieren und an die T-Helferzellen (Th-Zellen) präsentieren. Dies geschieht unter Zuhilfenahme von Oberflächenmolekülen des Major Histocompatibilitäts Complexes (MHC) Klasse I und II. Deren Expression richtet sich nach der Struktur der aufgenommenen Antigene. Darauf folgt die spezifische Immunreaktion. Diese essentielle Funktion kann allein funktionell gestört und mechanisch eliminiert werden schon durch ein Überangebot an inhalierten und zu phagozytierenden Partikeln aus der Umwelt der Pferde. Hierzu zählen vor allem Futterstäube. Mit diesen überlastete Makrophagen werden in ihrer Abwehrleistung quantitativ wie qualitativ erschöpft und stehen damit für die aufgezeigten Leistungen nicht mehr hinreichend zur Verfügung. Diese nicht mikrobiell bedingte Funktionsstörung kann der Beginn des Haftens und Vermehrens aller atemwegsrelevanten Erreger mit der Folge der akuten, meist auch chronischen Atemwegserkrankung der betroffenen Pferde sein.

In abwehrgeschwächten, ebenso wie in juvenilen Organismen mit ihren besonderen, immunologischen Konditionen finden auch Erreger geringerer Virulenz und Pathogenität die Bedingungen vor, die sie zu ihrer Haftung und Vermehrung benötigen. Daraus kann die klinisch manifeste Infektion mit der lokalen und/oder systemischen Erkrankung resultieren. Bei adulten, gesunden Pferden können die gleichen Erreger zwar zur Infektion, jedoch nicht zur Manifestation und damit also vor allem zur subklinischen bzw. klinisch inapparent verlaufenden Infektion führen. Zu dieser Kategorie von Viren mit sekundärer Pathogenität zählen die Equinen Adenoviren, die Equinen Rhinitis A- und B-Viren, die Säugerreoviren und das Parainfluenzavirus 3. Diese entfalten postinfektionell vor allem unter den aufgezeigten, infektionsbegünstigenden Umständen ihre potentiell krankmachenden Eigenschaften.

Sie sind unter Pferden – im Falle der Reoviren auch einer Vielzahl weiterer Säugetiere, incl. dem Menschen – ubiquitär verbreitet, werden jedoch wegen mangelnder gezielter, diagnostischer Untersuchungen selten als Krankheitserreger nachgewiesen und spielen dennoch eine Rolle im ätiologisch komplexen Geschehen der Atemwegserkrankungen des Pferdes.

## Equine Adenoviren

### Ätiologie

Die Equinen Adenoviren der Serotypen 1 und 2 sind Angehörige des Genus Mastadenovirus. Adenoviren sind in der Biozoonose weit verbreitet und können bei einer Vielzahl von Säugetieren, incl. dem Menschen, nachgewiesen werden. Das Equine Adenovirus Serotyp 1 (EAdV1) wird in erster Linie in Zusammenhang mit Infektionen der oberen Atemwege des Pferdes beschrieben, der Serotyp 2 (EAdV2) häufiger als Ursache von Infektionen des Gastrointestinaltraktes (Reubel und Studdert 1997, Cavanagh et al. 2012).

Sequenzanalysen beider Viren (Hexon und 23k Proteinase-Gen) erbrachten eine phylogenetische Beziehung von EAdV1 zu zwei Adenoviren, die aus Fledermäusen isoliert wurden und die Wahrscheinlichkeit, dass dieses Virus von einem gemeinsamen Vorfahren – Adenovirus Typ 1 und 2 von Hund und Fledermaus – abstammt (Ataseven et al. 2012, Cavanagh et al. 2012). Gleiche Untersuchungen des Genoms von EAdV2 ergaben, dass dieser Serotyp engere genetische Beziehungen zu humanen und bovinen Adenoviren aufweist als zu EAdV1. Daraus wird abgeleitet, dass EAdV2 andere phylogenetische Vorfahren haben muss als EAdV1 (Reubel und Studdert 1997, 1997a).

Beide DNA-Viren verhalten sich stabil gegenüber chemisch-physikalischen Einflüssen, sind resistent gegenüber Inaktivierung durch Lipidlösungsmittel ebenso wie Temperaturen bis 56°C und pH von 3–4,5. Dies ermöglicht ihnen ein Überleben auch außerhalb des jeweiligen Wirtsorganismus über längere Zeit (Thein 2006).

Die erste Beschreibung eines Adenovirusisolats (EAdV1) stammt von Johnson und Hutchins (1967), die die Infektion als mögliche Ursache einer akuten, fieberhaften Bronchitis bei Fohlen zwischen 2. und 6. Lebenswoche mit hoher Mortalität beschrieben.

Von Todd (1968) erfolgte die erste Adenovirusisolation aus respiratorisch erkrankten, erwachsenen Pferden in den USA und ab 1970 weist die Arbeitsgruppe McChesney et al. (1970, 1973, 1978) die Adenovirusinfektion bei Araberfohlen in den USA als Ursache sowohl respiratorischer als auch enteraler Infektionskrankheiten nach. Diese Autoren bringen die klinisch manifeste Adenovirusinfektion erstmals in ätiopathogenetischen Zusammenhang mit dem schweren kombinierten Immunmangelsyndrom bei Araberfohlen (SCID). Von McGuire und Poppie (1973) wird dieses erstmals analysiert und bestätigt, dass der vererbte Immunmangel bei Araberfohlen den fatalen Ausgang der Adenovirusinfektion bedingt.

1974 wurden von McChesney et al. die ersten, experimentellen Infektionen vorgenommen und bewiesen, dass das EAdV1

vor allem bei immuninkompetenten, aber auch bei immunkompetenten Fohlen verschiedener Pferderassen in der Lage ist, typische Krankheitserscheinungen auszulösen.

In Deutschland wurden Adenoviruspartikel aus Nasensekret eines gesunden Fohlens erstmals 1971 nachgewiesen (*Petzold und Schmidt 1972*) sowie über die Isolation aus respiratorisch erkrankten Araberfohlen 1982 berichtet (*Thein 1983*). Die Infektion ist in den untersuchten Pferdepopulationen weltweit verbreitet.

### Epizootiologie

Auf die weite Verbreitung Equiner Adenoviren unter den Pferdepopulationen der Welt weisen entsprechende seroepizootiologische Untersuchungen hin. Hierbei wurden unterschiedliche serologische Tests, meist zum Nachweis von EAdV1, das zuerst isoliert und beschrieben wurde, eingesetzt. Innerhalb dieser Untersuchungen ergaben sich z.T. sehr hohe Prozentsätze serologisch positiver, klinisch unauffälliger Pferde. Von *Giles et al. (2010)* wurden z.B. australische Pferde im Virusneutralisationstest (VNT) vergleichend zum ELISA untersucht. 65% aus 122 untersuchten Seren reagierten im VNT positiv, im ELISA dagegen waren es nur 30%. Von diesen 122 Pferden wiesen 18 im VNT Titer gegen beide Serotypen auf. Unterschiede in der Seroprävalenz von Polopferden in Nigeria konnten durch Untersuchung der Seren im Präzipitationstest im Vergleich zur Counter-Immunelektrophorese nachgewiesen werden. Letztere erwies sich mit 64,5% seropositiver Pferde dem Präzipitationstest mit nur 19,3% nachgewiesener Adenovirusantikörper bezüglich Sensibilität als überlegen (*Adeyefa and Durojaiye 1992*).

Hinsichtlich der Durchseuchungsprozentsätze untersuchter Pferdepopulationen verschiedener Kontinente und Länder liegen differente Ergebnisse vor. Alters- und rasseunabhängig verfügten in US-amerikanischen Untersuchungen 41% der Pferde über signifikante Titer ( $>1:16$ ) im VNT, in Australien waren es bis zu 100% der getesteten Probanden. Hier wird von einer altersabhängigen Steigerung der positiv untersuchten Pferde ab dem 3. Lebensjahr berichtet. Ähnlich hoch waren die Prozentsätze (89,9%) der untersuchten Pferde im Raum Paris (*Plateau und Levy 1990*). Italienische Untersucher (*Mani und Ceccarelli 1975*) testeten 19% der untersuchten Pferde positiv und wiesen darauf hin, dass viel reisende und gestresste Vollblüter deutlich öfter infiziert waren als weniger intensiv genutzte Pferde.

Von *Burrows und Goodridge (1978)* wurde in einer untersuchten Pferdepopulation eine nahezu 100%-ige Seroprävalenz ermittelt, dennoch waren die seropositiven Pferde mit dem homologen Virus erfolgreich zu infizieren. Insgesamt muss also von einer international sehr hohen Infektionsrate ausgegangen werden, wobei die unterschiedliche Sensibilität der eingesetzten serologischen Verfahren bei der Bewertung nicht außer Acht gelassen werden darf.

Die Infektionsketten laufen homolog, von Pferd zu Pferd, die Viren werden postinfektionell nach oronasaler Aufnahme mit allen Se- und Exkreten ausgeschieden. Der wiederholte Nachweis von EAdV1 aus dem Respirationstrakt klinisch unauffälliger Pferde spricht für subklinisch verlaufende Infek-

tionen mit Virusausscheidung, die die Infektionsketten aufrecht erhalten. Die Möglichkeit immuner, zeitlich begrenzter Ausscheider ist damit gegeben. Saugfohlen infizieren sich über virusausscheidende Stuten, auch hier bleibt die Infektion in der Regel inapparent, sofern die infizierten Fohlen über entsprechende, maternale Antikörper sowie eine intakte B- und T-Zellimmunität verfügen und nicht anderweitig geschwächt oder gestresst sind.

Den epizootiologischen Ergebnissen folgend ist davon auszugehen, dass sich Pferdepopulationen enzootisch infizieren, immunologisch – antikörperabhängig – subklinisch reagieren, den Erreger über gewisse Zeit ausscheiden und so die Infektionskette unterhalten. Im Vergleich zu den z.T. sehr hohen Prozentsätzen serologisch positiver Pferde in einzelnen Ländern sind die Virusnachweise aus Atemwegsmaterial routinemäßig untersuchter Pferde gering. So wird von *Powell (1991)* über wiederholten Virusnachweis aus Epithelien des oberen Atemweges erwachsener Pferde berichtet, von *Ataseven et al. (2012)* über PCR-Nachweis von EAdV1 in 1,4% untersuchter türkischer Pferde mit unterschiedlicher Atemwegssymptomatik. Am häufigsten gelingt der direkte Virusnachweis aus Fohlen, die als besonders infektionsanfällig für EAdV angesehen werden. International fehlen allerdings gezielte und intensive Untersuchungen zur Klärung der wirklichen Verbreitung und der klinischen Bedeutung dieser Erreger für die Erkrankungen des Atemweges beim Pferd.

### Virusübertragung, Pathogenese und Klinik

Die nach Inhalationsinfektion folgende Virusvermehrung beginnt am mucocutanen Umschlag der Nüster des infizierten Pferdes. Hier findet die erste Virusreplikation in den Epithelzellen statt, gefolgt von Einwanderung in das Blut-Lymphsystem mit folgender primärer Virämie. Danach kommt es zur Organbesiedelung mit sekundärer Virämie im Sinne der zyklisch ablaufenden Infektion. Das infizierte Pferd scheidet danach Virus über nahezu alle Se- und Exkrete aus. Betroffen davon ist hauptsächlich der Atemweg. Virus gelangt auch über das Blut-Lymphsystem in Gewebe des Intestinums, des Pankreas, der Konjunktiven, Tränen- und Speicheldrüsen sowie der Harnorgane (*Gleeson et al. 1978, McChesney und England 1978*). Der Hauptübertragungsweg ist die horizontale, oronasale Infektion. Erreicht AdV den trächtigen Uterus, kann es zur vertikalen Übertragung, gefolgt von Spätabort kommen. In diesem Fall sind in der infizierten Plazenta adenoviruspezifische Veränderungen, die auch im Epithel der oberen und unteren Atemwege (intranukleäre Einschlusskörper etc.) vorhanden sind, nachweisbar. Der Spätabort ist habituell nicht von dem z. B. infolge EHV1 oder Arteritisvirusinfektion zu unterscheiden und konnte auch im Infektionsexperiment reproduziert werden (*McChesney und England 1978*).

Die klinisch manifeste Infektion betrifft am häufigsten Fohlen im Alter von 10 bis 60 Tagen, die durchschnittliche Dauer der Erkrankung beträgt bei immunkompetenten Fohlen 10 bis 56 Tage in Abhängigkeit vom infizierenden Virustyp. Neben Fohlen sind noch Jährlinge des öfteren betroffen. Die jungen Pferde beantworten die manifeste Infektion mit schwereren klinischen Verläufen als erwachsene Pferde. Diese zeigen in der Regel postinfektionell vorwiegend Symptome einer leicht

fieberhaften Erkrankung der oberen Atemwege mit seröser Rhinitis, Husten und nur gelegentlich diagnostizierten Lungenbefunden. Bakterielle Super- und Sekundärinfektionen sind ebenso beschrieben wie virologisch abgesicherte Doppelinfectionen von EAdV 1 mit EHV2 (Roberts et al. 1974).

Deutlich schwerer sind die Symptome beim infizierten Fohlen. Dies betrifft die Manifestation der Infektionen mit EAdV1 und V2 sowohl am Respirations- wie am Intestinaltrakt. Die Mehrzahl der berichteten, mortal verlaufenden Infektionen betraf Araberfohlen, von denen zunächst als einzig empfängliche Equiden ausgegangen wurde, bis man entdeckte, dass alle betroffenen Fohlen Träger des schweren, kombinierten Immunmangeldefektes (SCID), der hereditär weitergegeben wird, waren (McChesney et al. 1970, McGuire und Poppie 1973, 1973a). Weitere Untersuchungen erbrachten, dass auch Fohlen ohne SCID für die Infektion empfänglich sind. Prinzipiell kann das klinische Bild variieren und nach Inkubationszeiten von 5 bis 7 Tagen die folgenden Symptome sowohl nach natürlicher als auch experimenteller Infektion von Saugfohlen aufweisen (McChesney und England 1978):

- Anstieg der Körpertemperatur bis auf maximal 39,9°C, intermittierende Verläufe mit tiefsten gemessenen Rektaltemperaturen von 37,1°C
- Desinteresse der Patienten, das mit fortschreitender Symptomatik stärker wird, bei voll erhaltenen Reflexen.
- Symptome von Seiten der Atemwege: Rhinitis mit serösem, später schleimigem Nüsternausfluss, Dyspnoe, Polypnoe, doppelschlägige Expiration, tiefer, unproduktiver Husten, Bronchitis.
- Konjunktivitis mit starker, seröser Sekretabsonderung, die zur Verklebung der Augenlider führen kann.
- Gelegentlich Corneatrübung. Diese Fälle gingen ohne Sehstörung einher, in wenigen Fällen wurde auch Panuveitis mit Sehstörung beobachtet.

Bei bis zu 50% der Fohlen in Beständen, in denen die Adenovirusinfektion endemisch auftrat, wurde parallel zu den Symptomen von Seiten des Respirationstraktes auch Diarrhoe beobachtet. Diese Durchfälle waren in der Regel von blutig wässriger Beschaffenheit und verliefen profus und therapieresistent, vergleichbar den Durchfällen nach Rotavirusinfektion, und verliefen mit hohen Mortalitätsraten.

Die progressiv verlaufende Infektion ist dadurch charakterisiert, dass die betroffenen Fohlen Lymphopenie und Neutropenie mit Werten bis unter 100/ml zeigten; die Durchschnittswerte in diesen Fällen lagen bei 420/ml. Nur Fohlen ohne Lymphopenie und ohne Durchfall überlebten (McChesney und England 1978). Die Infektion, vor allem auch die der älteren, immunkompetenten Fohlen weist eine Beziehung zwischen Aufbau einer humoralen, postinfektionellen Immunreaktion und den virusbedingten Schäden an den betroffenen Epithelien auf.

Die Bildung humoraler Antikörper steigt bis zum 10.Tag p. i. progressiv an, zum Zeitpunkt des ersten Antikörperrückfalls nehmen die virusbedingten Gewebeläsionen ab und sind in der Regel bis zum 21. Tag p. i. eliminiert. Virus ist nach diesem Zeitpunkt aus den ursprünglich virushaltigen Organen nicht mehr zu isolieren. Somit besteht offenbar eine pathogenetische Beziehung zwischen der Induktion entsprechender Quan-

titäten humoraler, virusneutralisierender Antikörper und der virusbedingten, zytolytischen Störung der affinen Zellsysteme. Eine weitere, mögliche klinische Manifestation neben Respirationstrakt, Intestinum und Urogenitalsystem scheint die am Nervensystem zu sein. Von Edington et al. (1984) ist hierzu beschrieben, dass bei zwei von drei an Cauda equina-Neuritis (C.N.) erkrankten Pferden die Isolation von Equinem Adenovirus aus dem Lumbosakral-Mark gelang. Kontrolluntersuchungen an sechs gesunden Pferden verliefen negativ. Alle drei Fälle von C.N. hatten Antikörper gegenüber dem neurotrophen Myeloprotein P2 entwickelt und banden autologes IgG an das Myelin der betroffenen Nervenpartien. Inwieweit die isolierten Adenoviren tatsächlich primär ätiologisch in die Pathogenese der C.N. dieser Fälle einbezogen waren, bleibt bislang ungeklärt.

#### *Immunantwort, Schutzimpfung*

Wie erwähnt, beeinflussen Immunkompetenz und postinfektionelle B-Zellreaktion mit der Bildung virusneutralisierender, humoraler Antikörper entscheidend den Infektions- und Krankheitsverlauf. Berichte über dessen günstige Beeinflussung bei Fohlen durch die Applikation von Immuneserum bestätigen dies. Der T-Zellreaktion mit zellulärer Immunität kommt demzufolge sekundäre Bedeutung zu. Die humorale Immunität mit der Bildung hoher Antikörpertiter führt zur Beendigung der virusbedingten, zytolytischen Epithelschäden am Atemweg und im Verlauf von etwa zwei Wochen p. i. zur Virusfreiheit der akut infizierten, immunkompetenten Pferde. Danach erfolgt in der Regel eine Restitutio ad integrum und Genesung.

Immunkompetente Fohlen erliegen dagegen meist der Infektion, da sie nicht in der Lage sind, eine spezifische Abwehr zu mobilisieren oder quantitativ genügend Antikörper der entsprechend schutzverleihenden Globulinklasse zu synthetisieren. Das Angehen der Infektion wird dadurch begünstigt, dass Fohlen zum Zeitpunkt der Erstinfektion maternale Antikörper entweder abgebaut haben oder überhaupt frei davon sind. Die Mutterstute, die Kontakt zum homologen Virus hatte, gibt Antikörper in schutzverleihender Quantität an das Saugfohlen ab. Die Dauer dieser passiven Immunität beträgt einige Wochen bis Monate, die der aktiven ca. 1 Jahr.

Subklinisch verlaufende Infektionen kommen bei jungen, speziell jedoch bei erwachsenen Pferden vor und können durch wiederholt stimulierte Boosterung der einmal p. i. gebildeten Antikörper eine lebenslange Immunität bedingen (Studdert et al. 1974).

Zur Immunprävention sind keine kommerziell erhältlichen Impfstoffe verfügbar; über positive Erfahrungen mit experimentell hergestellten Vakzinen wurde berichtet (Campbell und Studdert 1982, Lew et al. 1978). Diesen Berichten zufolge induzierten Impfstoffe aus inaktiviertem, equinem Adenovirus Typ1 sowohl in seronegativen Saugfohlen als auch in 6 bis 7 Monate alten Absetzfohlen und erwachsenen Pferden nach zweimaliger Applikation im Abstand von 14 Tagen signifikante Titer virusneutralisierender und hämagglutinationshemmender Antikörper sowie EAdV 1-spezifische Lymphozytenblastogenese. Als optimales Inaktivierungsverfahren des Virus erwies sich eine Kombination aus

Betapropiolacton- Behandlung und Bestrahlung mit UV-Licht. Vergleichsimmunisierungen von athymischen, nackten Mäusen erbrachten, dass diese p. v. keine virusneutralisierenden Antikörper bilden konnten, jedoch geringe Titer hämagglutinationshemmender Antikörper p. v. nachweisbar waren. Demzufolge wird die postvakzinale Immunantwort als thymusabhängig bewertet.

In einem Infektionsexperiment schützte eine Immunisierung, bestehend aus zwei Impfungen im Abstand von 14 Tagen, ab dem 44. Lebenstag ein SPF-Fohlen vor den klinischen Folgen einer experimentell am 65. Lebenstag gesetzten, homologen Belastungsinfektion. Zwei nicht geimpfte und infizierte Kontrollfohlen (einmal SPF, einmal normal geboren und Kolostrumgabe) erkrankten unter den beschriebenen, typischen Symptomen mit ausgeprägten, histologisch nachweisbaren Organveränderungen (Lew 1978, Lew et al. 1978, Campbell und Studdert 1982). Epizootologisch wäre eine Schutzimpfung auf der Basis inaktivierter equiner Adenoviren denkbar in den Populationen/Beständen, in denen manifeste Infektionen mit diesen Viren (enzootisch) wiederholt bei Fohlen und jungen Pferden unterschiedlichen Alters nachgewiesen werden.

## Equine Rhinitis A- und Equine Rhinitis B Viren

### Ätiologie

Die Equinen Rhinitis Viren, früher als Equine Rhinoviren bezeichnet und als Mitglieder der Familie Picornaviridae des Genus Rhinovirus klassifiziert (Plummer 1963), liegen in zwei verschiedenen Serotypen vor (Flammini und Allegri 1970, Newman et al. 1973, Steck et al. 1978). Der Serotyp 1 unterscheidet sich bezüglich RNA-Dichte, Basenaufbau und Genomstruktur von Typ 2 und Rhinoviren anderer Spezies (Feng et al. 1996, 1997). Auf Grund von Sequenzanalysen wurde dieser Serotyp 1 umbenannt in Equines Rhinitis A Virus (ERAV) (Li et al. 1996, Wutz et al. 1996) und neu klassifiziert als zugehörig zum Genus Aphthovirus – zu dem nur noch das MKS-Virus gehört –, während der Serotyp 2 infolge gleicher Strukturanalysen umbenannt wurde in Equines Rhinitis B-Virus (ERBV1) mit der Reklassifizierung als einziges Mitglied des neuen Genus Erbovirus (Hinton und Crabb 2001, Huang et al. 2001, ICTV, 2012). Ein von Steck et al. (1978) isoliertes Rhinovirus wurde als Serotyp 3 diskutiert und als Picornavirus keinem Genus zugeordnet. Sequenzanalysen dieses Virus (Stamm P 313/75) führten zu der taxonomischen Einordnung als unterschiedlicher Serotyp des Genus Erbovirus und der Bezeichnung ERBV 2 (Huang et al. 2001). Auf immunologischer Basis existieren 4 Serotypen Equiner Rhinitis-Viren; ERAV und die beiden ERBV sind säurestabil, während sich der nur serologisch klassifizierte Serotyp 4 gegenüber einer Behandlung kleiner pH5 stabil verhält (Kriegshäuser et al. 2003). Black et al. (2005) berichten über 24 ERBV1-Isolate aus Nasentupferproben von akut respiratorisch erkrankten Pferden aus Großbritannien und Japan, von denen sich 19 säurelabil und 5 säurestabil verhielten. Die beiden ERBV2-Isolate verhielten sich säurelabil. Die Nukleotidsequenzen der P1-Region, die für die Kapsidproteine VP1 bis VP4 codiert, ergaben phylogenetische Unterschiede zwischen den Vertretern der beiden Serotypen ERBV und deren unterschiedlicher pH-Stabilität, die 3 differente phylogenetische Zuordnungen ermöglichen. Die säurestabi-

len Picornaviren wurden daraufhin als unterschiedliche Serotypen, trotz schwacher Kreuzneutralisation mit ERBV1, und damit als 3. Serotyp von ERBV (ERBV3) vorgeschlagen (Black und Studdert 2006).

Auf Grund ihrer Thermostabilität, bei Ausschaltung direkter UV-Bestrahlung sind diese Viren prädestiniert, für längere Zeit auch in der belebten Umwelt zu überleben. Ihr relative Stabilität gegenüber den gebräuchlichen Desinfektionsmitteln begünstigt dies.

### Epizootiologie

Equine Rhinoviren (ERAV) wurden erstmals von Pferden mit Anzeichen einer Pharyngitis aus deren oberem Atemweg isoliert und als Enteroviren beschrieben (Plummer 1962, 1963). Seit dieser Zeit haben alle diesbezüglichen Untersuchungen in verschiedenen Ländern der meisten Kontinente z. T. sehr hohe Durchseuchungsprozentsätze auf Basis Seroprävalenz nachgewiesen (McPherson 1965, Bachmann et al. 1972, Hofer et al. 1973, Studdert und Gleeson 1978, Goerlich 1988, Wissing 1993, Ditchfield und Feng et al. 1997). Die Equinen Rhinitis A- und B-Viren sind weltweit beschrieben als Verursacher mild verlaufender Infektionen der oberen Atemwege, aber auch des sog. Poor performance Syndroms des Pferdes. Beide Virustypen verfügen über ein breites Wirtsspektrum, von ERAV ist die Infektion des Menschen nachgewiesen (Hinton und Crabb 2001, Kriegshäuser et al. 2005, Quinlivan et al. 2010). Dieser Serotyp verfügt demzufolge über das Potential des Zoonoseerregers, was im Infektionsexperiment am Menschen bestätigt wurde (Plummer 1963). Inwieweit heterologe Infektionen beim Menschen mit diesen Viren vorkommen, wurde von Kriegshäuser et al. (2005) an Seren von Menschen und Pferden in Österreich überprüft. In diesem Screening an 200 Seren von Pferden und 137 von Tierärzten reagierten 90% und 86% der Pferdeseren im Neutralisationstest positiv gegenüber ERAV resp. ERBV1, jedoch nur 2,7% und 3,6% der Menschenseren. Dieses Resultat spricht für die extrem hohe Durchseuchungsrate bei Pferden und ein offenbar geringes Übertragungsrisiko für den mit Pferden betrauten Personenkreis.

Gegenüber den hohen Prozentsätzen seropositiver und klinisch unauffälliger Pferde ist die Zahl der direkten Virusnachweise gering, was auf eine hohe Rate subklinisch verlaufender Infektionen schließen lässt. International vergleichbar ist hierbei ein altersabhängiges Vorkommen neutralisierender Antikörper bei den untersuchten Pferden gegenüber ERAV zu beobachten. In diesbezüglichen Untersuchungen australischer Pferde (Studdert und Gleeson 1978) konnten 16% der Absetzfohlen zwischen 6 und 12 Monaten positiv getestet werden; ältere Pferde dagegen wiesen deutlich höhere Prozentzahlen auf. In vergleichbaren Untersuchungen von Wissing (1993) in der deutschen Vollblutzucht betrug die Zahlen seropositiver Fohlen zwischen 7 und 12 Monaten mit z. T. sehr hohen Antikörpertitern 22% vs. 96% bei älteren Tieren wie Zuchtstuten und erwachsenen Rennpferden. Alle Untersuchungen erwachsener Pferde auf Antikörper gegenüber ERAV aus Deutschland, England, den Niederlanden, den USA, Kanada, Australien, Neuseeland kommen übereinstimmend auf Prozentzahlen seropositiver, erwachsener Pferde zwischen 50 und >90% (Wissing 1993).

Speziell aus Australien und Neuseeland liegen sowohl neuere, intensivere epizootiologische wie virologische Untersuchungen zu den beiden Equinen Rhinitis Viren vor. Serologische und virologische Screenings zur viralen Ätiologie respiratorischer Erkrankungen von Fohlen und erwachsenen Pferden in Neuseeland (*Dunowska et al. 2002, 2002a*) erbrachten bei 13%, resp. 75% der untersuchten Pferde Antikörper gegenüber ERAV resp. ERBV. Gleichzeitig wiesen >50% aller untersuchten Seren zusätzlich Antikörper gegen Equine Herpesviren 1 und/oder 4 sowie Equines Adenovirus 1 auf. Virusisolate betrafen exklusiv Equine Herpesviren der Typen EHV2, EHV4, EHV5 und untypisierte EHV – in keinem Fall EHV1. Bezüglich des Zeitpunktes der Erstinfektion von Fohlen unterschiedlichen Alters (1 Monat bis 6 Monate) erbrachten diese Untersuchungen lediglich bei den Saugfohlen im Alter von 1 Monat Antikörper gegen ERAV, jedoch bei 83% aller untersuchten Tiere Antikörper gegen ERBV, bei 65% konnte eine Serokonversion bei der Untersuchung gepaarter Seren als Hinweis auf die stattgehabte Primoinfektion diagnostiziert werden. Zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der Infektionslage mit ERAV und ERBV kommen die Untersuchungen von *Black et al. (2007)* an australischen Pferden mit dem Ziel, die diesbezügliche Infektionslage bei neugeborenen Fohlen wie Pferden bis zum Alter von 22 Jahren serologisch zu überprüfen. Antikörper gegen ERAV waren nur als maternale bei Saugfohlen ab 12 Stunden nach Kolostrumaufnahme nachzuweisen. Im Alter der Pferde von 10 bis 12 Monaten erwiesen sich alle untersuchten Seren gegenüber ERAV als negativ, während 83% und 100% Antikörper gegen ERBV 1 und ERBV2 aufwiesen.

Innerhalb dieser Untersuchungen wurde serologisch auch der Nachweis dafür erbracht, dass junge Rennpferde (23 Monate) nach Eintritt in das Training zu 18% positiv gegenüber ERAV reagierten und dieser Prozentsatz nach 7 Monaten auf 61% gestiegen war. Innerhalb dieses Zeitraumes serokonvertierten 43% dieses Lots gegenüber ERAV mit extrem hohen Titern ( $\emptyset$  1:3796), die SN-Titer gegen ERBV1 und ERBV2 dagegen blieben gering ( $\emptyset$  1:84 und 1:45).

Dass bei den international nachgewiesenen, extrem hohen Durchseuchungsraten bei erwachsenen Pferden so wenig über Virusisolation und spezielle ätiopathogenetische Zuordnung zum Krankheitsbild „Atemwegsinfektion“ berichtet wird, liegt sicher auch an den mangelnden, diesbezüglichen diagnostischen Untersuchungen. Das Vorkommen cytopathogener wie nicht cytopathogener ERV-1 Stämme kompliziert die diagnostischen Bemühungen des direkten Virusnachweises auf sensitiven Gewebekulturen (*Feng et al. 1997*).

Die Bedeutung dieser Infektionen wurde wegen der mangelnden, gezielten Diagnostik einerseits, andererseits aber offenbar auch infolge suboptimaler Untersuchungsmethoden jahrelang nicht realisiert. Darauf weisen Untersuchungen von *Quinlivan et al. (2005)* hin, die eine Real-time RT-PCR (rRT-PCR) entwickelten, mit der beide Virustypen sicher nachweisbar sind. Retrospektive Untersuchungen von 250 archivierten Nasentupferproben irischer Pferde erwiesen sich damit in 29 Fällen ERAV- und in 3 Fällen ERBV-positiv. Darüber hinaus ergaben sich hierbei Hinweise auf Koinfektionen beider Rhinitisviren mit Influenzavirus. Von 100 Urinproben, die Galoppfern nach dem Rennen genommen worden waren, erwiesen sich 29 ERAV- und 2 ERBV-positiv. Bei letzteren war eine Pro-

be sicher ERBV1 zuzuordnen, die andere wies mehr Beziehungen zu ERBV2 auf. Diese Untersuchungen beschreiben die r RT-PCR im Vergleich zur Virusisolation auf Gewebekulturbasis als sensibler und spezifischer.

Von *McCullum und Timoney (1992)* wurde in mehrjährigen Untersuchungen die Ausscheidung von ERAV über den Urin klinisch unauffälliger Pferde verschiedener Rassen nachgewiesen. Diese Autoren sprechen von einer Erregerpersistenz in der Harnblase. In entsprechenden Infektionsexperimenten konnten sie den Virusnachweis nur im Urin führen, die Nieren und andere Organe erwiesen sich als virusfrei.

Viruspersistenz und das weite Wirtsspektrum z.B. vom ERAV, das Mensch, Primaten, Kaninchen, Meerschweinchen umfasst, weist auf die tiefe Verwurzelung der Erreger in der Biozoonose hin (*Plummer 1963, Feng et al. 1996, Thein 2006*). Subklinisch infizierten Pferden mit Virusausscheidung dürfte epizootiologisch die gleiche Bedeutung zukommen wie unter respiratorischen Erscheinungen des „Katarrhs der oberen Atemwege“ erkrankten. Die Tenazität der Erreger mit der relativen Unempfindlichkeit gegenüber chemisch/physikalischen Einflüssen sowie die längerfristige Ausscheidung über den Urin infizierter Pferde dürften dafür sorgen, dass kontaminierte Stallungen längere Zeit infektiös bleiben, sofern nicht wirkungsvoll desinfiziert wurde. Besatzwechsel in Ställen (z.B. Reitställen, Rennställen, Absetzfohlenställen) ohne effektive Wartezeit und/oder Reinigung und gezielte Desinfektion bergen somit ein erhöhtes Risiko für eine Infektion speziell der neu eingestellten Pferde.

#### *Virusübertragung, Pathogenese und Klinik*

Am häufigsten gelingt der Virusnachweis aus dem Nasopharyngealraum von Pferden mit Anzeichen einer fieberhaften, z.T. mit starkem Husten einhergehenden Erkrankung der oberen Atemwege. Die horizontale Übertragung von Pferd zu Pferd dürfte nach oronasaler Erregeraufnahme und -ausscheidung die typische Infektionsform sein. Über manifeste Virusübertragung aus persistenten Ausscheidern, z.B. über virushaltigen Urin, ist wenig bekannt. Die horizontale Virusübertragung gilt nur für Equiden, für die anderen empfänglichen, heterologen Spezies ist nichts Derartiges bekannt (*Plummer 1962, 1963*). Offensichtlich ist nur ein relativ geringer Prozentsatz der Infektionen des Pferdes gefolgt von klinischer Manifestation, die meisten verlaufen subklinisch oder klinisch inapparent. Stressfaktoren, das Zusammenbringen größerer Pferdemenge aus unterschiedlichen Beständen, vorausgegangene Infektionen mit primär pathogenen, anderen Viren können die Konversion in die Krankheit begünstigen (*Hofer et al. 1973, Becker et al. 1974, Dunowska 2002, 2002a, Quinlivan 2005*).

Die Infektion verläuft als zyklische Allgemeininfektion mit primärer und sekundärer Virämie und Erregerpersistenz. Nach der Aufnahme des Erregers, vorwiegend über Inhalation aerosolisierten, virushaltiger Sekrete, vermehrt sich das Virus in den Schleimhäuten der oberen Atemwege. Innerhalb der folgenden Virämie kann es zu hämatogener Organabsiedlung kommen. Virus kann nach der akuten klinischen Phase auch in Gegenwart hoher Titer virusneutralisierender Antikörper über Atemwege, Urin und Kot ausgeschieden werden. Ob die Ausscheidung

im Kot über abgeschlucktes Virus erfolgt oder über eine innerhalb des Virämie Stadiums erfolgte Infektion der Darmschleimhaut, ist bislang ungeklärt. Die Ausscheidung über den Urin dagegen scheint ihre Ursache in der Erregerpersistenz in der Harnblase zu haben (*McCullum und Timoney 1992*).

Die subklinisch oder klinisch inapparente Verlaufsform dominiert; der klinische Verlauf wurde in Infektionsexperimenten mit ERAV reproduziert. Die Infektion läuft zyklisch mit einem Virämie Stadium ab, das nach 3- bis 7- tägiger Inkubationszeit beginnt und 4 bis 5 Tage dauert. Mit Auftreten virusneutralisierender Antikörper ist diese Phase in der Regel abgeschlossen. Die ersten klinischen Anzeichen der manifesten Infektion bestehen in Fieber, das bis zu 39,5°C erreichen kann, begleitet von Anorexie, gelegentlicher Apathie und Schwellung der Kopflymphknoten, speziell der Mandibularlymphknoten. Danach folgt seröser Nüsternausfluss infolge der Entzündung der Nüsterschleimhaut. Diese Entzündung erstreckt sich auf den Kehlkopf-Rachenraum und führt zum Leitsymptom der Erkrankung – der schmerzhaften Pharyngitis/Laryngitis – die von starkem, produktivem Husten begleitet sein kann. Der Virusphase folgen in der Regel schnell bakterielle Sekundärinfektionen, die zur Umwandlung des zunächst serös/klaren in schleimig/eitrigen Nüsternausfluss und der Ausbildung einer schleimig/eitrigen Laryngitis/Pharyngitis führen können. Die auch im Zusammenhang mit der Infektion beschriebenen Symptome von Seiten der unteren Atemwege (Bronchiolitis/ Bronchitis, Bronchopneumonie) dürften, vor allem auch die eitrigen Entzündungen der Kopflymphknoten, in erster Linie zu Lasten der sekundär folgenden Bakterieninfektionen gehen, die auf der primär virusgeschädigten Schleimhaut besser haften können (*Plummer 1963, Bachmann et al. 1972, Hofer et al. 1973, Becker et al. 1974, Teufel 1977, McCullum und Willoughby et al. 1992, Timoney 1992, Feng et al. 1996, 1997, Klaey et al. 1998*). Die Dauer der Erkrankung hängt vom Umfang der Schonung des betroffenen Pferdes sowie dem der bakteriellen Komplikationen ab.

Die Tatsache, dass der Erreger noch längere Zeit nach Abklingen der klinischen Erscheinungen und Auftreten höherer Titer virusneutralisierender Antikörper von den Kopfschleimhäuten isoliert werden kann, spricht dafür, dass beim Pferd in der Rekonvaleszenzphase noch eine – wahrscheinlich lokale – Virusvermehrung stattfindet. Möglicherweise wird die Rhinovirusinfektion auch in Folge nachgewiesener Misch- oder Doppelinfektionen mit anderen Virusarten aktiviert (*Thein 1978, Sugiura et al. 1989, Jensen-Waern et al. 1998, Dunowska 2002, 2002a, Quinlivan 2005*). Verwertbare Befunde im klinisch chemischen Labor, die die Diagnose ERV-Infektion absichern könnten, existieren nicht.

#### *Immunantwort und Schutzimpfung*

Unabhängig davon, ob die Infektion klinisch inapparent oder manifest verläuft, führt sie zur Bildung hoher Titer virusneutralisierender Antikörper. Komplementbindende Antikörper werden in quantitativ geringerem Umfang mitgebildet. Die Antikörperbildung beginnt im Zeitraum der ersten bis zweiten Woche p. i., die erzielten Titer virusneutralisierender Antikörper können 1: 4000 und mehr betragen und über Jahre persistieren (*Teufel und Keller 1970, Black et al. 2007*). Das ist

unabhängig davon, ob sie über Reinfektionen geboostert und verlängert wurden oder nicht. Von der Mutterstute werden die Antikörper über das Kolostrum an das Saugfohlen abgegeben, das dadurch innerhalb der ersten Lebensmonate passiv gegenüber homologer Infektion geschützt ist (*Dunowska et al. 2002a, Black et al. 2007*). Analog zu Rhinovirusinfektionen anderer Spezies kann davon ausgegangen werden, dass ein Titer virusneutralisierender Antikörper von etwa >1:40 belastbaren Schutz vor homologer Reinfektion bietet. Die p. i. gebildeten Titer virusneutralisierender Antikörper mit ihrer zeitlich langen Persistenz bieten offenbar auch Schutz vor Reinfektionen (*Ditchfield 1969, Studdert und Gleeson 1978, Kumanomido und Akiyama 1979*).

Auf dieser Basis, in Verbindung mit den z. T. extrem hohen Durchseuchungsprozentsätzen der untersuchten Pferdepopulationen, ergibt sich derzeit keine praktische Indikation für eine Schutzimpfung, entsprechende Impfstoffe existieren ohnehin nicht. Spätestens im 2. bis 3. Lebensjahr verfügt das Gros der untersuchten Pferde meist infolge subklinisch verlaufender Infektionen über hohe Titer virusneutralisierender Antikörper mit langer Persistenz, die einen Immunschutz verleihen können. Theoretisch wäre damit zur Vermeidung der klinisch manifesten Erstinfektion eine aktive Schutzimpfung nur im Bereich bis zum 2. Lebensjahr sinnvoll, hier speziell beim Rennpferd, das in diesem Lebensabschnitt meist seronegativ ins Training kommt und dort besonders gestresst und gefährdet ist, auch durch die bekannt leistungsschwächenden Infektionen mit Equinen Rhinitisviren (*Black 2007*). Auch bei Zusammenstellung/Aufstallung von Pferden unterschiedlicher Herkunft in Händlerställen, ehemaligen Militärpferdedepots, unterschiedlichen Rennbahnen usw. sind Häufungen manifester Infektionen mit Rhinitisviren beschrieben (*Hofer et al. 1973*). Auch hier wäre eine Impfindikation denkbar. Anhaltspunkte für das Antigen, gegen das protektive, die Virusanheftung an permissive Zellen verhindernde Antikörper bei ERAV gebildet werden, liefern die Untersuchungen von *Warner et al. (2001)* und *Kriegshäuser et al. (2005)*. Demzufolge ist das Virusprotein 1 (VP1) von ERAV – vergleichbar dem VP1 des MKS-Virus – für die Virusanheftung hauptverantwortlich. Experimentell dagegen hergestellte anti-PV1-Antikörper neutralisieren in vitro effektiv eine ERAV-Infektion. Rekombinante VP1-Moleküle könnten sowohl als Grundlage von Vakzinen als auch diagnostischen Reagentien innerhalb der Kontrolle der ERAV-Infektionen Verwendung finden.

## **Säugerreoviren**

### *Ätiologie*

Die auch beim Pferd als Ursache manifester Atemwegsinfektionen nachgewiesenen Säugerreoviren des Genus Ortheovirus liegen in drei Virustypen bei Mensch und einer Vielzahl von Säugetieren sowie fünf weiteren Typen beim Geflügel vor. Es handelt sich damit nicht um originäre Pferdereoviren. Der Name dieser Viren leitet sich ab von den durch sie verursachten klinischen Symptomen beim Menschen – Respiratory Enteric Orphan Viruses (*Sabin 1959*). Es handelt sich um kleine, unbehüllte Viren mit einer Doppelstrang-RNA, die in den Serotypen 1, 2 und 3 mit den Referenzstämmen Lang, John, Dearing/Abney vorliegen. Bei Serotyp 2 sind vier Subtypen beschrieben. Alle Reoviren verhalten sich stabil gegenüber Umwelteinflüssen, insbesondere Hitze und den üblichen Des-



infektionsmitteln. Sie gehören zu den Zoonoseerregern (*Thein* und *Scheid* 1981).

### Epizootiologie

Reoviren der genannten Serotypen können weltweit bei den meisten der untersuchten Haus- und Wildtiere nachgewiesen werden (*Thein* und *Scheid*, 1981, *Thein* 2006). Ebenso wie beim Menschen herrschen die klinisch inapparent verlaufenden Infektionen auch bei anderen Säugern vor. Die Verwurzelung dieser Viren in der belebten Umwelt, ihr Vorkommen bei Pflanzen und Tieren unterschiedlicher Genera schaffen die Voraussetzung dafür, dass die Infektionsketten zwischen Tieren unterschiedlicher Spezies ebenso wie zwischen Tier und Mensch möglich sind (*Zalan et al.* 1962, *Thein* und *Epp* 1978, *Thein* 1979, *Sturm et al.* 1980, *Thein* und *Scheid* 1981).

Die Virusübertragung bei Mensch und Tier geschieht horizontal, vertikale Übertragung ist bei Mensch und kleinen Haustieren beschrieben. Beim Pferd ist wieder die oronasale Erregeraufnahme und -ausscheidung der Hauptübertragungsweg (*Thein* 1976, *Thein* und *Härtl* 1976, *Thein* 1979). Auch eine Virusausscheidung über den Kot ist bei Pferden beschrieben (*Conner et al.* 1984, 1984a). In eigenen Untersuchungen konnte der Nachweis dafür erbracht werden, dass experimentell per inhalationem mit Reovirus Typ 1 und 3 infizierte Pferde über den Atemweg ihr Pflegepersonal mit der Folge von dessen klinisch manifester Infektion der Atemwege infizierten (*Thein* und *Mayr* 1974, *Thein* 1977, 1979, *Thein* und *Epp* 1978). Serologische Untersuchungen verschiedener Säugetierspezies, incl. Equiden und Menschen, erbrachten, dass Reoviren relativ häufig auch in Verbindung mit anderen Viren an viralen Mischinfektionen beteiligt sein können. In unseren Untersuchungen von manifest mit Atemwegssymptomatik erkrankten Pferden betraf dies die Infektionen mit Reoviren und EHV1, im Fall der Untersuchungen beim Menschen die einer Reo- Influenza- und Reo-Echovirus-Infektion (*Thein* 1978, 1978a, *Thein* und *Epp* 1978).

Der Verbreitungsgrad der Reovirusinfektionen unter Pferden auf Basis seroepizootiologischer Untersuchungen bestätigt das weltweite Vorkommen dieser Infektionen. Unterschiede bestehen lediglich in den absoluten Prozentzahlen seropositiver Pferde sowie bezüglich der Beteiligung der 3 Serotypen am Infektionsgeschehen. In Deutschland, England und Belgien waren Pferde im Durchschnitt vor allem gegenüber Serotyp 3 zu 55 bis 60% und gegenüber Serotyp 1 zu 15 bis 32% seropositiv. Nur 5 bis 7,5% dagegen reagierten gegen Serotyp 2. Die Untersuchung deutscher Warmblut- wie Vollblutpopulationen ergab Durchseuchungsprozentsätze von ca. 70% gegenüber Serotyp 1 und 3 (*Bachmann et al.* 1972, *Thein*, 1974, 1976, 2006, *Goerlich* 1988, *Wissing* 1993). Die weiteste Streuung betrifft auch hierbei den Serotyp 2, hier reichen die Anteile seropositiver Pferde von 7,5 bis 43%, wobei über die Jahre eine steigende Tendenz zu verzeichnen ist (*Thein* und *Mayr* 1974, *Goerlich* 1988, *Wissing* 1993). Vergleichbare Daten liegen aus den USA (*Conner et al.* 1984), Kanada (*Sturm et al.* 1980) sowie aus Südamerika/Chile (*Reinhardt et al.* 1983) vor.

Die ersten Virusisolationen von Reoviren (Serotypen 1 und 3, Stämme T98 und T497) aus respiratorisch erkrankten Pferden

wurden in Europa/Deutschland von *Thein* (*Thein* 1974, 1977, *Thein* und *Härtl* 1976, 1976a, *Thein* 1978) und in Afrika/Südafrika zusätzlich aus Zebras (*Erasmus et al.* 1978) gemacht. In Japan wurde Reovirus Typ3 1989 aus Fohlen isoliert (*Imagwa et al.* 1989); in den USA konnte ebenfalls Typ 3 (Stamm Ralph) aus einem 4 Monate alten Fohlen isoliert werden (*Conner et al.* 1984, 1984a). Der Serotyp 2 wurde bisher noch nicht aus Pferden isoliert. Der geringen Rate viruspositiv untersuchter Pferde steht die extrem hohe Rate international serologisch positiver Pferde gegenüber. Diese Divergenzen beruhen zum einen auf der Dominanz der klinisch inapparent verlaufenden Infektionen, zum anderen auf fehlenden diagnostischen Untersuchungen zum Erregernachweis auf breiter Basis bei Pferden mit Erkrankungen der Atemwege. Diesbezügliche serologische Untersuchungen (*Goerlich* 1988) an gesunden, akut und chronisch respiratorisch erkrankten Pferden erbrachten einen deutlich höheren Prozentsatz seropositiver Reagenten sowohl bei den akut, insbesondere aber bei den chronisch erkrankten gegenüber den gesunden Pferden des gleichen Einzugsgebietes. Vor allem bei jungen Individuen ohne belastbaren Immunschutz, der auf humoralen Antikörpern beruht, nehmen Reovirusinfektionen mehr endemischen Verlauf. Beim immunkompetenten, erwachsenen Organismus sind es eher postinfektionelle Einzelerkrankungen sowie vorwiegend klinisch inapparente Verläufe. Auch hier gilt, das endo- wie exogener Stress, Doppelinfektionen usw. die Konversion aus der Infektion in die klinisch manifeste Phase begünstigen.

### Virusübertragung, Pathogenese, und Klinik

Nach oronasaler Erregerübertragung und -aufnahme kommt es zur Virusvermehrung in den Schleimhäuten des oberen Atemweges. Die morphologisch fassbaren Kriterien hierfür sind intracytoplasmatische Einschlusskörper in der gesamten Rachenschleimhaut, Schleimhautödematierung von Nüster, Kehlkopf, Glottis und Rachen sowie aboralem Rachenraum. Diese Befunde sind sowohl nach natürlich vorkommender als auch nach experimentell vorgenommener Infektion erwachsener Pferde mit Serotyp 1 oder 3 zu erheben (*Thein* 1976, 1979). Nach der ortsständigen Virusvermehrung erfolgt eine Virämie, innerhalb derer gelingt die Isolation des infizierenden Virusstammes aus peripheren Leukozyten. Nach der primären Virämie erfolgt die Organabsiedlung.

Im Infektionsexperiment an erwachsenen, seronegativen Pferden erwiesen sich am Tag 7 nach der Infektion sämtliche untersuchten Abschnitte der oberen und unteren Atemwege incl. der Lymphknoten als virushaltig, am Tag 14 war der Erreger nur mehr im Rachenraum, in einem Fall auch im Gehirn nachweisbar. Die mituntersuchten Organe Herz, Milz, Leber, Niere und Darm erwiesen sich als virusfrei. Es ist damit zu rechnen, dass das Virus über längere Zeit nach der akut verlaufenden Infektion noch in den oberen Atemwegen persistiert und dort auch ausgeschieden wird (*Thein* 1979).

Innerhalb dieser Phase war der infizierende Virusstamm in den Atemwegen, den Augenschleimhäuten, gelegentlich auch im Kot nachweisbar (*Thein* 1979, *Thein* und *Scheid* 1981, *Conner et al.* 1984a). In der Regel beantworten die infizierten Pferde die Infektion mit signifikanter Serokonversion gegenüber dem infizierenden Serotypen. Serologische Mitre-

aktionen vor allem zwischen Serotyp 1 und dem heterologen Typ 2 können immer wieder beobachtet werden.

Die klinischen Folgen der Reovirusinfektionen des erwachsenen Pferdes bestehen in einer relativ mild verlaufenden, fieberhaften Erkrankung der oberen Atemwege. Bezüglich der Infektion mit Serotyp 1 oder Typ 3 konnten im Infektionsexperiment diesbezüglich keine Unterschiede festgestellt werden (Thein 1974, 1979, Thein und Mayr 1974, Conner et al. 1984).

Nach Inkubationszeiten von 7 bis 14 Tagen reagierten die infizierten Pferde mit einem geringen bis mittelgradigen Temperaturanstieg von 2 bis 3 Tagen Dauer. Nach natürlich vorkommenden Infektionen konnten hierbei Werte bis zu 38,6°C infolge Infektion mit Serotyp 1 und 3 registriert werden; nach experimenteller Infektion wurden maximale Werte von 38,9°C (Serotyp 1) gemessen. Gleichzeitig mit dem Anstieg der Körpertemperatur werden die Pferde matt, speziell an Sportpferden fällt ihr Konditionsverlust auf, die Futteraufnahme ist gestört und die Patienten zeigen Anzeichen einer Rhinitis. Diese äußert sich in einer z. T. sehr deutlichen Entzündung der Nüsterschleimhaut und vermehrtem Ausfluss eines wässrigen Sekretes. 12–14 Stunden danach ist eine Konjunktivitis, die sich auf das 3. Augenlid erstrecken kann, und Tränenfluss zu beobachten. Zu diesem Zeitpunkt hat die Entzündung der Schleimhaut Kehlkopf und Rachen erreicht, spontaner Husten tritt auf. Dieser Husten ist flach und feucht, von wechselnder Frequenz und Dauer, in der Regel werden keine Hustenanfälle, sondern lediglich vereinzelte Hustenstöße, namentlich bei der Futterpassage durch den Rachenraum beobachtet. Im Allgemeinen sind mehrere Pferde eines Bestandes betroffen. Die retropharyngealen Lymphknoten können vermehrt druckschmerzhaft sein, ohne dass sie vergrößert sein müssen. Die endoskopische Untersuchung des Rachens der Pferde zu diesem Zeitpunkt ergibt das Zustandsbild einer Schleimhaut in Abwehrbereitschaft. Diese dokumentiert sich in diffus verteilten, glasig hyperplastischen Lymphfollikeln sowie Entzündung und Schwellung bis Ödematisierung der Schleimhaut, von der auch die Epiglottis betroffen ist. Dieser Zustand der akuten Follikelhyperplasie kann sich über Wochen (im Infektionsexperiment bis zu 2 Monaten) halten. Virus war in den Lymphfollikeln weder *intra vitam* noch *post mortem* nachzuweisen. Danach folgen Rückbildung und Organisation, die Lymphfollikel werden knötchenförmig organisiert und erscheinen gelbrötlich verfärbt und persistieren über Monate.

Reoviren können sowohl über Inhalation als auch über Virämie die Lunge erreichen und hier zu den Symptomen einer akuten Entzündung führen. Diese Bronchitis/Bronchiolitis tritt klinisch vor allem bei den Pferden in Erscheinung, die innerhalb der ersten Phase der Erkrankung nicht genügend geschont wurden. Infolge des Absinkens der Infektion in die unteren Atemwege husten diese Pferde trockener und härter, ein erneuter Temperaturanstieg kann sich einstellen. Jeder Verlauf der Erkrankung hängt davon ab, ob es zur Lungenbeteiligung kommt und in welchem Umfang die Pferde sowohl während der akuten Phase als auch in der Rekonvaleszenz geschont wurden. Innerhalb des Infektionsexperiments gearbeitete Pferde erkrankten schwerer als Pferde, die nicht gearbeitet wurden (Thein 1974, 1974a, 1976, 1979, Thein und Scheid 1981).

Infektionsversuche, die Conner et al. (1984, 1984a) vergleichend mit den beiden deutschen Pferdeisolaten (Typ 1, Stamm

T98, Typ 3, Stamm T497) sowie dem von ihnen aus einem 4 Monate alten Fohlen isolierten Virus (Typ 3, Stamm Ralph) an unterschiedlich alten Fohlen durchführten, kommen zu vergleichbaren klinischen Resultaten. Die infizierten Pferde zeigten p. i. eine manifeste Infektion der oberen Atemwege sowie Serokonversion gegenüber dem infizierenden Virusstamm. Dies wurde bei den infizierten Fohlen, zum Teil auch bei den unbehandelten Kontrollstuten, damit also über Kontaktinfektion, nachgewiesen. Die Virusausscheidung p. i. erfolgte über die Atemwege, die Conjunctiven und über den Kot.

Die Reovirusinfektionen mit ihrem hohen Verbreitungsgrad, vor allem der Serotypen 1 und 3, sind nicht zu unterschätzende Faktoren im komplexen Geschehen der zumeist undiagnostizierten Virusinfektionen der Atemwege beim Pferd. Ihr Zoonosecharakter mit dem breiten Wirtsspektrum garantiert ihnen die dauerhafte Etablierung in der Biozönose.

#### *Immunantwort und Schutzimpfung*

Die Infektion mit Reoviren führt zur Bildung hämagglutinationshemmender (HAH) und virusneutralisierender (VNT) Antikörper mit zum Teil sehr hohen Titern beim Pferd. Diese scheinen den Ablauf der Infektion in soweit zu steuern, als nach ihrem Auftreten nach dem Tag 7 p. i. mit Maximaltitern keine Virusvermehrung im Atemweg mehr nachweisbar war. Die Titerpersistenz auf hohem Niveau bestand in diesen Fällen bis zu >106 Tage p. i. nach Infektion mit Serotyp 3 und bis zu >65 Tage p. i. nach Infektion mit Serotyp 1. Danach begann der Titerabbau (Thein 1979). Ein unterschiedliches Verhalten der infizierten Pferde bezüglich der postinfektionellen Seroreaktion (Titeranbildung, Titermaxima) ist zu verzeichnen, schwächere heterologe Mitreaktionen gegenüber dem jeweiligen anderen Serotypen sind sowohl in der HAH wie im VNT nachgewiesen. Reoviren sind auch bei anderen Spezies über die humorale Immunität neutralisierbar (Thein 1979, Thein und Scheid 1981). In Infektionsexperimenten an Fohlen mit Serotyp 1 und 3 wurde durch die Erstinfektion allerdings kein Schutz gegenüber einer nachfolgenden Infektion aufgebaut (Conner et al. 1984). Von Becker und Unger (1987) werden Antikörpertiter (HAH) von >1:40 als wahrscheinlich ausreichend für eine Infektabwehr angesehen. In Immunisierungsexperimenten mit einer Reoviren 1/3-Vakzine auf Basis inaktivierter Viren konnte bei seronegativen Impflingen Titerpersistenz bis zu 9 Monaten beobachtet werden (Thein 1978, 1979). Bislang ist nicht davon auszugehen, dass eine Korrelation zwischen der Titerhöhe der humoralen Antikörper und dem Schutz vor klinischer Manifestation quantifizierbar wäre, die dazu vorliegenden Daten rechtfertigen dies nicht.

Nachdem die Säugerreoviren als Atemwegserreger bei einer Vielzahl von Spezies ebenso nachgewiesen worden waren wie ihre Beteiligung an heterologen Infektionsketten und als Komponenten viraler Mischinfektionen begannen Immunisierungsversuche durch Einsatz experimentell hergestellter Kombinationsvakzinen mit Reovirusanteilen auf Basis von inaktiviertem Typ 1 und 3-Virus bei verschiedenen Haustierarten (Mayr et al. 1979). Die von Thein (1979) erarbeitete funktionell synergistische Kombinationsvakzine (EHV1, Influenza H7/N7, H3/N8, Reovirus Typ 1 und Typ 3) für Pferde mit dem späteren Handelsnamen „Resequin®“ war nach ausgedehnter

ten Voruntersuchungen lange Jahre im Handel, wurde dann jedoch aus unbekanntem Gründen ohne Reoviren weitergeführt, bis sie schließlich seit 2 Jahren gänzlich vom Markt verschwunden ist. Somit existiert derzeit keine Möglichkeit einer Immunpräventive auf Basis einer Schutzimpfung gegenüber diesen Viren beim Pferd.

## Parainfluenzavirus Typ 3 (PI- 3)

### Ätiologie

Die Familie der Paramyxoviridae umfasst verschiedene Genera. Zum Genus der Respiroviren gehört auch das RNA-haltige PI 3-Virus von Mensch, Rind und Schaf. Natürliche Wirte dieses Virus können weitere Säugetiere sein, zu denen auch das Pferd zählen kann. Paramyxoviridae verhalten sich gegenüber Umwelteinflüssen, pH und Lipidlösungsmitteln labil und sind somit als Kontaminationserreger eher unbedeutend.

### Epizootiologie, Klinik und Verlauf

Das PI 3-Virus, wie weitere Parainfluenzaviren verschiedener Serotypen, sind bei Mensch, einer Vielzahl von Säugetieren, aber auch Geflügel weit verbreitet. Dieser Erreger konnte bei Pferden bisher nur vereinzelt direkt oder indirekt über serologische Untersuchungen nachgewiesen werden. Über seine Bedeutung für klinisch manifeste Infektionen gibt es keine verbindlichen Ergebnisse.

Die Erstisolation eines PI 3-Virus erfolgte aus einem Vollblutjährling in Kanada mit akutem Husten und Entzündung der Schleimhäute der oberen Atemwege (*Ditchfield et al. 1963, Ditchfield 1969*). Des Weiteren wurde in den USA das Virus aus Nasentupfern von Pferden eines Bestandes isoliert, die an Druse litten (*Sibinovic et al. 1965*). Jugoslawische Untersucher wiesen darauf hin, dass das Virus neben Atemwegsinfektionen auch eine Rolle innerhalb der Entstehung der Periodischen Augenentzündung spielen könne (*Marolt et al. 1966*). Sie wiesen bei derart erkrankten Pferden über Seroconversion die Beteiligung von PI 3-Virus nach. Von amerikanischen Autoren wurde die Vermutung ausgesprochen, dass die Infektion mit PI 3-Virus nur beim Fohlen bis zu 6 Monaten Lebensalter zur Erkrankung führen kann. Die von ihnen geschilderten klinischen Symptome bestehen in Anstieg der Körpertemperatur bis zu 39°C, Anoxerie, Atemnot, Rhinitis mit klarem Nüsternausfluss, teilweise Entzündung der Lidbindehäute mit Tränenfluss und schmerzhafter Entzündung der submaxillaren Lymphknoten. Die Krankheitsdauer betrug 7 bis 9 Tage, danach waren die Fohlen ohne spezifische Behandlung wieder genesen (*Ditchfield et al. 1963, Ditchfield 1969*).

Die von *Ditchfield et al. (1963)* nach der Erstisolation des Virus aus atemwegserkrankten Pferden angestellten serologischen Untersuchungen ergaben, dass eine Vielzahl zweijähriger und älterer Pferde über PI 3-Antikörper verfügte, Vergleichsuntersuchungen des isolierten Virusstammes (RE 55) ergaben eine engere Beziehung zum PI 3-Virus des Menschen (HA-2-Stamm) als zu dem SF-4-Stamm des Rindes. Serologisch positiv reagierten Pferde in Untersuchungen, meist unter

Verwendung eines humanen oder bovinen PI 3-Stammes, in der ehemaligen DDR (*Sandow und Schmidt 1967*), der Ostslowakei (*Bajova et al. 1970*), Kroatien (*Vetnik et al. 1967*), Südafrika (*Erasmus et al. 1967*) und dem Iran (*Afshar 1969*). *Todd (1969)* kommt auch auf Grund seiner negativ verlaufenden, serologischen Untersuchungen an 536 Pferdeseren aus verschiedenen US-amerikanischen Bundesstaaten zu dem Schluss, dass die PI 3-Infektion des Pferdes lediglich sporadisch, lokal begrenzt auftritt und keine weitere geographische Verbreitung findet. In neueren Untersuchungen aus Neuseeland (*Dunowska et al. 2002, 2002a*) an Pferden unterschiedlichen Alters konnten ebenfalls keine PI 3-Antikörper nachgewiesen oder Virusisolate aus Atemwegstupfern respiratorisch erkrankter Pferde gewonnen werden. Auch alle in Deutschland zum Vorkommen von PI 3-Antikörpern beim Pferd durchgeführten Untersuchungen verliefen negativ (*Fizer 1972, Thein 1974a, Goerlich 1988*). Dies steht im deutlichen Gegensatz zum sehr hohen Durchseuchungsprozentsatz (90%) deutscher Rinderbestände mit PI 3-Virus (*Fizer 1972*). Dass trotz dieser hohen Infektionsraten beim Rind alle Pferdeseren der gleichen Regionen seronegativ reagierten, spricht für die Wirtsspezifität des Virus. Wahrscheinlich kommt es nur unter infektionsbegünstigenden Umständen zur Infektion des Pferdes, die dann wahrscheinlich von empfänglicheren Spezies wie Mensch und Rind ausgehen kann.

### Immunantwort

Das Überstehen der natürlichen Infektion (apparent wie inapparent) ist gefolgt von der Bildung virusneutralisierender, hämagglutinationshemmender und komplementbindender Antikörper. Diese Antikörper wurden zwischen 14 und 21 Tagen p. i. nachgewiesen und erreichten Titermaxima zum 30. Tag p. i.. Die Titer variieren zwischen Werten von 1:16 und 1:2569. Aus Untersuchungen an anderen Spezies weiß man, dass diese Antikörper über Jahre persistieren können, wobei nur eine geringe Reduktion der Titer zu verzeichnen ist. Neben den humoralen Antikörpern scheinen bei der Abwehr der Infektion lokal in den Nasenschleimhäuten gebildete, sekretorische Antikörper vom Typ s-IgA eine wichtige Rolle zu spielen. Antikörper der Mutter werden über das Kolostrum an das Saugjunge abgegeben (*Fizer 1972, Thein 1974a, Goerlich 1988*).

Die PI-3-Infektion ist als gelegentlich aus der Biozönose auf das Pferd übertragene Infektion zu werten, die nur selten zur klinischen Manifestation führt. Trotz der weiten Verbreitung des Virus unter Kontakttieren, incl. dem Menschen, aus der Umgebung der Pferde, bleiben diese wegen ihrer offensichtlich geringen Empfänglichkeit von diesen Infektionen verschont. Es besteht keine Notwendigkeit einer Impfpräventive.

### Schlussfolgerung

Die Mehrzahl der besprochenen Erreger ist unter Pferden aller Länder mit diesbezüglich vorgenommenen Untersuchungen weit verbreitet nachweisbar, jedoch eher selten als Ursache klinisch manifester Infektionen diagnostiziert worden. Eine Ausnahme davon macht die Infektion mit Adenoviren infolge der Virulenz der infizierenden Virusstämme und der daraus

resultierenden klinisch schweren Krankheitsverläufe mit zum Teil hoher Mortalität, vor allem bei infizierten und disponierten Fohlen.

Wie aufgezeigt, sind eine Vielzahl infektiöser Ursachen, darunter auch schwächer pathogene Viren, am Zustandekommen manifester Atemwegserkrankungen des Pferdes beteiligt, vor allem dann, wenn nicht infektiöse Faktoren aus Haltung und Nutzung der Pferde das Angehen dieser Infektionen über eine Reduktion der lokalen und systemischen Abwehr begünstigen. Diese Infektionen verlaufen von ihrer Symptomatologie her so, dass sie am atemwegskranken Pferd keine ätiologische Zuordnung gestatten. Zur ätiologischen Klärung dieses komplexen Infektionsgeschehens ist daher die indirekte wie direkte virologische Untersuchung unbedingt erforderlich. Innerhalb der diagnostischen Bemühungen sollte demzufolge deutlich mehr auch auf die Beteiligung der besprochenen Erreger eingegangen werden. Dazu müsste das aufgezeigte Spektrum aller Viren mit Affinität zum Atemweg der Pferde gemeinsam mit geeigneten, spezifischen Methoden in die Diagnostik einbezogen werden. Die Fokussierung auf nur einen bestimmten Erregertyp birgt die Gefahr der ätiopathogenetischen Fehlzuordnung in sich. Diese wächst mit der Zahl der auch hier beschriebenen Doppel- und Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Viren. Lediglich auf Basis kontinuierlich vorgenommener epizootiologischer wie ätiopathogenetischer Ursachenforschung besteht die Möglichkeit, die Präventive, vor allem die derzeit unzureichende Immunpräventive, im notwendigen Umfang zu optimieren und die Grundlagen für eine Reduktion der manifesten Atemwegserkrankungen des Pferdes zu schaffen.

## Literatur

- Adeyefa C. A. und O. A. Durojaiye (1992) Detection of adenovirus precipitating antibodies in the sera of Polo horses in Nigeria. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 45, 21-22
- Afshar A. (1996) The occurrence of antibodies to parainfluenza 3 virus in sera of farm animals and man in Iran. *Brit.Vet. J.* 125, 529-533
- Ataseven V S., Oguzoglu T. C., Basaran Karapmar Z. und Bilge-Dagalp S. (2012) First genetic characterization of equine adenovirus type 1 (EadV-1) in Turkey. *Res. Vet. Sci.* 92, 324-326
- Bachmann P., Härtl G., Thein P., Bibrack B. und Mayr A. (1972) Über das Vorkommen und die Verbreitung von Virusarten beim Pferd in der Bundesrepublik Deutschland, die bei respiratorischen Erkrankungen mitbeteiligt sein können. *Zbl. Vet. Med. B.* 19, 801-813
- Bajova V., Vrtiak O. J. und Skripecka M. (1970) Antibody against parainfluenza – virus in horses in Eastern Slovakia. *Folia Vet.* 13, 59-63
- Becker W., Heller H. und Teufel P. (1974) Equine rhinovirus infection. *Berl. Müchn. Tierärztl. Wochenschr.* 15, 87, 305-308
- Becker W. und Unger G. (1987) Blutserologische Überwachung des Impferfolges nach wiederholter Anwendung von Resequin® im Hessischen Landgestüt Dillenburg. *Tierärztl. Umsch.* 42, 23-28
- Bell S. A., Leclere M., Gardner I. A. und Maclachlan N. J. (2006) Equine adenovirus 1 infection of hospitalised and healthy foals and horses. *Equine Vet. J.* 38, 379-381
- Black W. D., Hartley C. A., Ficorilli N. P. und Studdert M. J. (2005) Sequence variation divides Equine rhinitis B virus into three distinct phylogenetic groups that correlate with serotype and acid stability. *J. Gen. Virol.* 86, 2323-2332
- Black W. D. und Studdert M. J. (2006) Formerly unclassified, acid-stable equine picornaviruses are a third equine B virus serotype in the genus Erbovirus. *J.Gen. Virol.* 87, 3023-3027

- Black W. D., Wilcox R. S., Stevenson R. A., Hartley C. A., Ficorilli N. P., Gilkerson J. R. und Studdert M. J. (2007) Prevalence of serum neutralising antibody to equine rhinitis A virus (ERAV), equine rhinitis B virus1 (ERBV1) and ERBV2. *Vet. Microbiol.* 119, 65-71
- Burrows R. und Goodridge D. (1978) Observations of picornavirus, adenovirus and equine herpesvirus infections in the Pirbright pony herd. *Equ. Inf. Dis.* IV; 155-164, Ed. Bryans J. T. und Gerber H., Vet Publ. Inc, Princeton, New Jersey
- Campbell T. M. und Studdert M. J. (1982) In vitro blastogenesis of equine lymphocytes by inactivated equine adenovirus type 1 antigen. *Am. J. Vet. Res.* 43, 192-1925
- Cavanagh H. M., Mahony T. J. und Vanniasinkam T. (2011) Genetic characterization of equine adenovirus type 1. *Vet. Microbiol.* 24, 33-37
- Clarke A. F. (1997) A review of environmental and host factors in relation to equine respiratory disease. *Equ. Vet. J.* 19, 435-441
- Conner M., Kalica A., Kita J., Quick S., Schiff E., Joubert J. und Gillespie J. (1984) Isolation and characteristics of an equine reovirus type 3 and antibody prevalence survey to reoviruses in horses located in New York State. *Vet. Microbiol.* 9, 15-25
- Conner M., Gillespie J., Schiff E., Holmes D., Frey M. und Quick S. (1984a) Experimental infection of horses and ponies by oral and intranasal routes with New York State reovirus type 3 and German reovirus type 1 and 3 equine isolates. *Zbl. Vet. Med. B*, 31, 707-717
- Cvetnic S., Kralj M. und Zupanic Z. (1967) Epizootiological aspects of the presence of heminhibiting antibodies against viruses influenza A-1- equine (Prag) 56 and parainfluenza 3 (PI 3) in horse sera in Croatia. *Zbl. Vet. Med. B*, 14, 714-72
- Ditchfield J., Zbitnew A. und McPherson L. W. (1963) Association of Myxovirus Parainfluenzae-3 (RE55) with upper respiratory infection of horses. *Canad. Vet. J.* 4, 174
- Ditchfield J. und McPherson L. (1965) The properties and classification of two new rhinoviruses recovered from horses in Toronto, Canada. *Cornell Vet.* 55, 181-189
- Ditchfield J. (1969) Rhinoviruses and parainfluenzaviruses of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 155, 384
- Dixan P. M. und McGorum B. C. (1997) Clinical immunology of the equine respiratory tract. *Dubai Intern. Equ. Symp.*, March 29-April 1, 69-88 Ed. N. W. Rantanen und M. Hauser
- Edington N., Wright J. A., Patel J. R., Edwards G. B. und Griffith W. (1984) Equine adenovirus 1 isolated from cauda equina neuritis. *Res. Vet. Sci.* 37, 252-254
- Dunowska M., Wilks C. R. und Studdert M. J. (2002) Viruses associated with outbreaks of equine respiratory diseases in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 50, 132-139
- Dunowska M., Wilks C. R., Studdert M. J. und Meers J. (2002a) Equine respiratory viruses in foals in New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, 50, 140-147
- England J. J., McChesney A. E. und Chow T. L. (1978) Isolation and Identification of Equine Adenoviruses. *Equine Inf. Dis.* IV, 147-150, Ed. Bryans J. T. und Gerber H., Vet. Publ. Inc., Princeton, N.Y.
- Erasmus B. J., Boshoff S. T. und Pieterse C. P. (1967) Antibodies to parainfluenza-3- virus in sera of domestic and game animals in South Africa. *Bull. Off. Int. Epizoot.* 68, 657-664
- Erasmus B. J., Pieterse L. M. und Boshoff S. T. (1978) The isolation of reoviruses from horses and zebras in South Africa. *Equ. Inf. Dis.* IV, 415-418, Ed. Bryans J. T. und Gerber H., Vet. Publ. Inc., Princeton, New Jersey
- Feng L., Browning G. F., Studdert M. und Crabb B. S. (1996) Equine rhinovirus 1 is more closely related to foot- and- mouth disease virus than to other picorna viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 3, 990-995
- Feng L., Browning G. F., Studdert M. und Crabb B. S. (1997) Identification of non cytopathic equine Rhinovirus 1 as a cause of acute febrile respiratory disease in horses. *J. Clin. Microbiol.* 35, 937-943
- Fizer H. (1972) Untersuchungen über das Vorkommen von Serumantikörpern gegen Influenza- Rhinopneumonitis-, Rhino- und Parainfluenza- 3 Virus beim Pferd. *Vet. Med. Diss. München*
- Flammini C. F. und Allegri G. (1971) Serological identification of an equine Rhinovirus strain. *Arch. Vet. Ital.* 22, 269-272
- Galan J. E. und Timoney J. F. (1985) Mucosal nasopharyngeal response of horses to protein antigens of *Streptococcus equi* Infection. *Immunology* 47, 623-628
- Giles G., Cavanagh H. M., Noble G. und Vanniasinkam T. (2010) Prevalence of equine adenovirus antibodies in horses in New South Wales, Australia. *Vet. Microbiol.* 14, 143, 401-404
- Gleewson G. J., Studdert M. J. und Sullivan N. D. (1978) Pathogenicity and immunologic studies of equine adenovirus in specific-pathogen free foals. *Am. J. Vet. Res.* 39, 1636-1642
- Goerlich, P. (1988) Serologische Untersuchungen auf Virus-Antikörper bei Atemwegserkrankungen des Pferdes. *Vet. Med. Diss. Gießen*
- Hinton T. M. und Crabb B. S. (2001) The novel picornavirus Equine Rhinitis B virus contains a strong type II internal ribosomal entry site which functions similarly to that of Encephalomyocarditis virus. *J. Gen. Virol.*, 82, 2641-2645
- Hofer B., Steck F., Gerber H., Lohrer J., Nicolet J. und Paccaud M. (1973) An investigation of the etiology of viral respiratory disease in a remount depot. *Equ. Inf. Dis.*, III, 527-545. Ed. Bryans J. und Gerber H., Karger Basel
- Horner G. W. und Hunter R. (1982) Isolation of two serotypes of equine adenovirus from horses in New Zealand. *New Zeal. Vet. J.* 30, 62-64
- Huang J., Ficorilli N., Hartley C. A., Wilcox R. S., Weiss M. und Studdert M. J. (2001) Equine rhinitis B virus: a new serotype. *J. Gen. Virol.* 82, 2641-2645
- Imagawa H., Matsumura T., Kamada M., Fukunaga Y., Hasegawa A., Ohishi H. und Matumoto M. (1989) Isolation of reovirus type 3 from foals. *Nihon Juigaku Zasshi*, 51, 652-655
- International Committee on Taxonomy of Viruses (2011) *Virus Taxonomy – Equine Rhinitis*
- Jakob G. J. (1981) Mechanisms of virus-induced bacterial superinfections of the lung. *Clinic. Chest. Med.*, 2, 59-68
- Jensen-Waern M., Persson S. G., Nordengrahn A., Merza M. und Fossum C. (1998) Temporary suppression of cell-mediated immunity in standardbred horses with decreased athletic capacity. *Acta Vet. Scand.* 39, 25-33
- Johnson K. L. und Hutchins D. R. (1967) Suspected adenoviral bronchitis in Arabian foals. *Austral. Vet. J.* 43, 600-610
- Kleay M., Sanchez-Higgins M., Leadon D.P., Cullinane A., Straub R. und Gerber H. (1998) Field case study of equine rhinovirus 1 infection: clinical signs and clinicopathology. *Equine Vet. J.* 30, 267-269
- Kriegshäuser G., Wutz G., Lea S., Stuart D., Skern T. und Kuechler E. (2003) Model of the equine rhinitis A virus capsid: identification of a major immunogenic site. *J. Gen. Virol.* 84, 2366-2373
- Kriegshäuser G., Deutz, A., Kuechler E., Skern T., Lussy H. und Nowotny N. (2005) Prevalence of neutralizing antibodies to Equine rhinitis A and B virus in horses and man. *Vet. Microbiol.* 10, 106, 293-296
- Kumanomido E. und Akiyama Y. (1979) Serological survey of equine rhinovirus serotype 1 among light horses in Japan. *Exp. Rep. Equ. Hlth. Lab.* 16, 15-22
- Lew A. M. (1978) An inactivated equine adenovirus vaccine. *Victorian Vet. Proc.*, 36, 52
- Lew A. M., Smith H. V. und Studdert M. J. (1978) Development and preliminary testing of an inactivated equine adenovirus vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 40, 1707-1712
- Mani P. und Ceccarelli A. (1975) Indagine sulla portenza di anticorpi precipitanti per adenovirus in sieri equini. Nota preventiva. *Soc. Ital. Sc. Vet.*, 29, 682-685
- Maralt J., Cvetnic S. und Molan M. (1966) Hämagglutinationshemmende (HAH) Antikörper gegen das Virus der Parainfluenza-(PI-3) im Serum von Pferden und Rindern mit periodischer Ophthalmie. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, 73, 390
- Mayr A., Mayr B., Thein P. und Wizigmann G. (1979) Funktionell synergistische Kombinationsvakzinen. Ein neuer Impfstofftyp. *Zbl. Vet. Med. B*, 26, 222-238
- McChesney A. E., England J. J., Adcock J. L., Stackhouse L. L. und Chow T. L. (1970) Adenoviral infection in suckling Arabian foals. *Path. Vet.* 7, 547-565
- McChesney A. E., England J. J. und Rich L. J. (1973) Adenoviral infections in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 19, 545-549

- McChesney A. E., England J. J., Whiteman C. E., Adcock J. G., Rich L. J. und Chow T. L. (1974) Experimental transmission of equine adenovirus in Arabian and non Arabian foals. *Am. J. Vet. Res.*, 35, 1015-1023
- McChesney A. E. und England J. J. (1978) Equine Adenoviral Infection: Pathogenesis of Experimentally and Naturally Transmitted Infection. *Equine Inf. Dis.* IV, 141-145, Ed. Bryans J. T. und H. Gerber, Vet. Publ. Inc. Princeton, N.Y.
- McGuire T. C. und Poppie M. J. (1973) Hypogammaglobulinemia in horses; a primary combined immunodeficiency disorder. *Inf. Imm.* 8, 272-277
- McGuire T. C. und Poppie M. J. (1973a) Hypogammaglobulinemia in horses. *Wash. State Univ. Animal Health Notes* 13, 3-9
- McCullum W. H. und Timoney P. J. (1992) Studies of the seroprevalence and frequency of equine rhinovirus 1 and 2 infection in normal horses. *Equ. Inf. Dis.*, VI, 83-87. Ed. Plowright W., P. D. Rossdale and J. F. Wage, R&W. Publ., New Market
- Petzoldt K. und R. Schmidt (1972) Nachweis von Adenoviruspartikeln beim Pferd. *Arch. Ges. Virusforsch.* 15, 393-394
- Plateau E. und Levy E. (1990) Serological prevalence of equine adenovirus and rhinovirus among horse population in the district of Paris, France. *Rec. Med. Vet. Ec. Alfort* 166, 413-418
- Plummer G. (1962) An equine respiratory virus with enterovirus properties. *Nature* 195, 519-520
- Plummer G. (1963) An equine respiratory enterovirus: Some biological and physical properties. *Arch. Ges. Virusforsch.* 12, 694-700
- Powell D. G. (1991) Viral respiratory disease of the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 7, 27-52
- Quinlivan M., Maxwell G., Lyons P., Arkins S. und Cullinane A. (2010) Real-time RT-PCR for the detection and quantitative analysis of equine rhinitis viruses. *Equine Vet. J.* 42, 98-104
- Reinhardt G., Polette M. und Yevenes J. (1983) Estudio serológico de Reovirus en equinos en dos regiones del sur de Chile. *Zbl. Vet. Med. B* 30, 195-202
- Reubel G. H. und Studdert M. J. (1997) Sequence analysis of equine adenovirus 2 hexon and 23K proteinase genes indicates a phylogenetic origin distinct from equine adenovirus. *Virus Res.* 50, 41-56
- Reubel G. H. und Studdert M. J. (1997a) Identification, cloning and sequence analysis of the equine Adenovirus 1 hexon gene. *Arch. Virol.* 142, 1193-1212
- Roberts A. W., Whitenack D. L. und Carter G. R. (1974) Recovery of adenovirus and slow herpesvirus from horses having respiratory tract infection. *Am. J. Vet. Res.* 15, 12-17
- Robertson J. L. und Rooney J. R. (1997) The pathology of the equine respiratory system. *Dubai Intern. Equine Symp.*, March 2–April 1, 189-240, Ed. N. W. Rautanen and M. Hauser
- Sabin A. B. (1959) Reoviruses. A new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO type 10 is described. *Science* 130, 1387
- Sandow D. und Schmidt J. (1967) Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper gegen Parainfluenzaviren bei verschiedenen Haustieren. *Med. Mikrob. Immunol.* 153, 233-249
- Sibinovic K. H., Woods G. T., Hardenbrook H. J. und Marquis G. (1965) Myxovirus parainfluenza-3 associated with an outbreak of strangles. *Vet. med. small anim. Clin.* 60, 600-604
- Steck F., Hofer B., Schaeren B., Nicolet J. und Gerber H. (1978) Equine rhinoviruses: New serotypes. *Equ. Inf. Dis.*, IV, 321-328 Ed. Bryans J. T. und H. Gerber, Vet. Publ., Inc. Princeton, N.Y.
- Studdert M. J., Wilks C. R. und Coggins L. (1974) Antigenic comparisons and serologic survey of equine adenovirus. *Am. J. Vet. Res.* 35, 693-699
- Studdert M. J. und Gleeson L. J. (1978) Isolation and characterization of an equine rhinovirus. *Zentralbl. Vet. Med. B* 25, 225-237
- Studdert M. J. und Blackney M. M. (1982) Isolation of an Adenovirus antigenically distinct from equine adenovirus type 1 from diarrhoeic foal feces. *Am. J. Vet. Res.* 43, 543-544
- Sturm R. T., Lang G. H. und Mitchell W. R. (1980) Prevalence of Reovirus 1, 2 and 3 antibodies in Ontario racehorses. *Can. Vet. J.* 21, 206-209
- Sugiura T., Matsumara T. und Fukunaga Y. (1989) Isolation and identification of viruses from racehorses with pyrexia. *Bull. Equine Res. Inst.* 26, 53-59
- Teufel P. (1977) Untersuchungen zur Rhinovirus Infektion beim Pferd. *Prakt. Tierarzt.* 58, 30-34
- Teufel P. und Keller H. (1970) Das Vorkommen neutralisierender Antikörper gegen den equinen Rhinovirusstamm NM11 in Berliner Pferdebeständen. *Berl. Mchn. Tierärztl. Wschr.* 23, 466-470
- Thein P. (1974) Reovirusinfektionen beim Pferd. *Fortschr. Med. Vet.*, 20, 10. Kongressbericht DVG, 144-149
- Thein P. (1974a) Diagnosis and prophylaxis of the most important infectious diseases of the respiratory tract in horses. *Fol. Vet. Lat.* IV, 3, 455-485
- Thein P. (1977) Recent studies with mammalian reoviruses in horses. 1st Int. Conf. Reoviridae, University of Guelph, Ontario, Canada
- Thein P. (1978) Virusinfektionen der Atemwege des Pferdes und Möglichkeiten ihrer Bekämpfung. *Prakt. Tierarzt* 59, 733-746
- Thein P. (1978a) Nachweis einer klinisch manifesten Mischinfektion mit Reovirus Serotyp III und Rhinopneumonitisvirus beim Pferd. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.* 91, 103-106
- Thein P. (1979) Experimentelle Untersuchungen über Reoviren beim Pferd. Vorkommen, Verbreitung, Klinik, Pathogenese, Infektionsketten, Schutzimpfung. *Vet. Med. Habil, Ludwig Maximilians Universität, München*
- Thein P. (1979a) Ursachen infektiöser Hustenerkrankungen des Pferdes und Möglichkeiten ihrer Bekämpfung. *Vollblut* 78, 155-158
- Thein P. (1983) Nachweis von Adenovirus und Rotavirus bei Fohlen aus Deutschland mit Atemwegsinfektion und bei Fohlen mit Enteritis. Persönliche Mitteilung
- Thein P. (2006) Virusinfektionen der Atemwege. *Handbuch Pferdepraxis*, 3. Auflg., 349-362, Ed. O. Dietz und B. Huskamp, Enke Verlag, Stuttgart
- Thein P. und Mayr A. (1974) Untersuchungen über die Bedeutung von Reovirusinfektionen für respiratorische Erkrankungen beim Pferd. *Zbl. Vet. Med. B* 21, 219-233
- Thein P. und Härtl G. (1976) Isolierung eines Reovirus aus einem respiratorisch erkrankten Pferd. *Zbl. Vet. Med. B* 23, 698-701
- Thein P. und G. Härtl (1976a) Untersuchungen zur Virusätiologie respiratorischer Erkrankungen des Pferdes. *Prakt. Tierarzt, Colleg. Vet.* 4, 24-29
- Thein P. und Epp C. (1978) Serologische Untersuchungen zum Vorkommen von Infektionen mit Reoviren beim Menschen. *Muenchn. Med. Wschr.* 120, 42, 1384-1386
- Thein P. und Scheid R. (1981) Reoviral Infections. *Handbook series Zoonoses: Viral Zoonoses Section B, Volume II*, 191-225. Ed. J.M. Steele and G. Beran, CRS Press, Inc. Boca Raton, Florida
- Timoney J. F. und Eggers D. (1995) Serum bactericidal responses to *Streptococcus equi* of horses following infection or vaccination. *Equine Vet. J.* 17, 306-310
- Todd J. D. (1968) Comments on rhinoviruses and parainfluenzaviruses of horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 155, 387-390
- Warner S., Hartley C. A., Stevenson R. A., Ficorilli N., Varrasso A., Studdert M. J. und Crabb B. S. (2001) Evidence that Equine Rhinitis A Virus VP 1 is target of neutralizing antibodies and participates directly in receptor binding. *J. Virol.* 75, 9274-9281
- Willoughby R., Ecker G. und McKee S. (1992) The effects of equine rhinovirus, influenzavirus and herpesvirus on tracheal clearance rate in horses. *Can. J. Vet. Res.* 56, 115-121
- Wissing E. (1993) Vorkommen von Antikörpern gegen Equine Herpesviren, Influenzaviren, Reoviren, Equines Rhinovirus, Equines Arteritisvirus und *Streptococcus equi* in der deutschen Vollblutpopulation. *Diss. Sc. Agr., Landw. Fak., Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn*
- Wutz G., Auer H., Nowotny N., Grosse B., Skern T. und Kuechler E. (1996) Equine rhinovirus serotype 1 and 2: Relationship to each other and aphthoviruses and cardioviruses. *J. Gen. Virol.* 77, 1719-1730
- Zalan E. W., Leers W. D. und Labzoffsky N. A. (1962) Occurrence of reovirus infection in Ontario. *Can. Med. Ass. J.* 87, 714-715

Prof. Dr. Dr. habil. Peter Thein  
 Fachtierarzt für Pferde  
 Fachtierarzt für Mikrobiologie  
 Lindenstraße 2  
 85250 Altomünster